UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 2

THESE
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SEYS Gérard Alain

né le 22 juin 1941 à Plichancourt (Marne)

présentée et soutenue publiquement le 3 mars 1970

CONTRIBUTION A L'ETUDE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UN ANALGESIQUE MORPHINOMIMETIQUE DE SYNTHESE : LE FENTANYL EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

Président M.D. ZAGURY, Professeur

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE REIMS

Année 1970 N° 2

THESE
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SEYS Gérard Alain

né le 22 juin 1941 à Plichancourt (Marne)

---

présentée et soutenue publiquement le 3 mars 19 70

CONTRIBUTION A L'ETUDE BIOLOGIQUE ET CLINIQUE D'UN ANALGESIQUE MORPHINOMIMETIQUE DE SYNTHESE : LE FENTANYL EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

Président M.D. ZAGURY, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.....M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims.....M. L. VILDE

Professeurs honoraires.....MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE.

DOYEN : M. H. EZES
ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUROUSSEAU.....Pharmacodynamie
J. BASTIEN.....Clinique chirurgicale
J. BOREL.....Biochimie médicale
G. DROPSY.....Bactério-parasito-virologie
J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD.....Pathologie expérimentale
H. EZES.....Clinique obstétricale
M. FANDRE.....Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT.....Chimie organique
H. GEOFFROY.....Pathologie médicale
J. LE MEN.....Pharmacie chimique
J. LEVY.....Pharmacie galénique
M. MEYNARD.....Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX.....Anatomie
M. QUIRIN.....Matière médicale
J. VALEYRE.....Biophysique médicale
L. VILDE.....Clinique médicale
D. ZAGURY.....Histologie-embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET.....Anatomie pathologique
R. NATAF.....Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA.....Biochimie médicale
H. CHOISY.....Pharmacologie
R. DOURIS.....Physique
J. DUCHENNE.....Microbiologie
P. GAUGE.....Physiologie
Y. GERARD.....Chirurgie générale
G. PETITMAIRE.....Hygiène, médecine prévent. et méd. du trav.
J. RISTELHUEBER.....Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET.....Anatomie Pathologique
R. LARDENNOIS.....Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. BOY.....Hématologie
A. CATTAN.....Cancérologie
J. CLAUDE.....Toxicologie
R. COFFIN.....Pédiatrie
J. GOUGEON.....Médecine générale
M. HARDEL.....Cardiologie
G. LEDOUBLE.....Chimie minérale
M. LEUTENEGGER.....Médecine générale
J. MORICE.....Neuro-psychiatrie
L. OLIVIER.....Pharmacie galénique
G. PASCALIS.....Neuro-psychiatrie
J. RENDOING.....Anesthésiologie
J. RIVES.....Chirurgie générale
M. SEGAL.....Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté.....M. R. DOHAIN

Bibliothécaire.....Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0017

A mon Père,

A ma Mère,

A ma famille

En témoignage de ma profonde affection.

A Monsieur le Professeur D. ZAGURY

Professeur Titulaire de la Chaire d'Histologie-Embryologie

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre respectueuse reconnaissance.

A Notre Maître Madame le Professeur Agrégé J. RENDUING

Maître de conférences agrégé d'Anesthésiologie
Chef de Département d'Anesthésie-Réanimation

qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé dans sa réalisation ; qui nous aide dans la voie que nous avons choisie et en qui nous savons que nous pouvons avoir confiance.
Qu'elle soit assurée de notre fidèle dévouement.

A Notre Maître le Professeur Agré[illegible] J. [illegible]

Maître de conférences agrégé de Chirurgie générale
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de Service de Chirurgie générale

qui fut un des premiers à nous donner le sens et le goût de la responsabilité médicale et qui nous a apporté l'appui précieux de son service dans la réalisation de ce travail.
En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur [illegible]

Maître de Conférences agrégé de Radiologie
Chef du Service Central de Radiologie

qui nous a toujours témoigné ses incomparables qualités humaines.
Qu'il soit assuré de notre reconnaissance sincère pour la bienveillance dont il nous honore.

NOS JUGES

A Notre Maître le Professeur T. CAULET

Professeur d'Anatomie-Pathologique
Chef de service du Laboratoire Central d'Anatomie-Pathologique

dont nous nous honorons d'être l'élève ; il a su nous faire découvrir la rigueur et la vérité scientifiques, tout en nous prodiguant la chaleur discrète de son esprit généreux.
Qu'il soit assuré de notre admiration sincère et de notre profond respect.

Au Docteur J.-C. PIRE

Anesthésiologiste
Chef de Clinique d'Anesthésiologie-Assistant des Hôpitaux

qui nous a fait découvrir et aimer l'anesthésie et qui a été l'âme de ce travail pour lequel il n'a pas ménagé sa peine.
Qu'il soit remercié chaleureusement et assuré de notre fidèlité à l'amitié dont il nous honore.

Au Docteur J.-C. BERGET

Anesthésiologiste
Ancien Assistant - Chef de Clinique d'Anesthésiologie

qui nous a fait profiter de son expérience et a largement contribué à la réalisation de ce travail.
Qu'il trouve ici un témoignage modeste de notre grande estime.

Au Docteur P. VIARS

Assistant de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de PARIS

Assistant d'Anesthésiologie

qui nous a dispensé généreusement sa grande expérience de la pharmacologie et nous a guidé dans la réalisation de ce travail.

En témoignage de notre réelle gratitude.

À nos collègues

À nos amis

En témoignage de sympathie.

À l'ensemble du Département d'Anesthésie-Réanimation du Centre Hospitalier Régional de REIMS

À qui nous sommes heureux d'exprimer notre attachement.

À celles dont le dévouement a permis de mener à bien ce travail :

Mademoiselle J. GADAT
Mademoiselle G. LEFEVRE
Madame M.-L. HERY

P L A N G E N E R A L

- : - : -

I - INTRODUCTION

RAPPEL HISTORIQUE

II - PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA DOULEUR

. Bases anatomiques, histologiques et physiologiques de la douleur

. Bases biochimiques de l'influx algogène

III - ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU FENTANYL

A) Structure chimique

B) Propriétés physico-chimiques

C) Propriétés pharmacodynamiques

1 - Action sur le SNC
- action analgésique
- effets psychomoteurs
- effets sur les fonctions sensorielles
- effets sur la moelle épinière
- effets sur les nerfs périphériques
- effets sur le LCR
- mécanisme de l'action analgésique
- lieux d'action centrale

2 - Action sur le système nerveux autonome
- sur le sympathique
- sur le parasympathique

3 - Action sur la respiration
- centres respiratoires
- périphérie
- conséquences ventilatoires

4 - Action cardio-vasculaire
- sur le coeur
- sur les vaisseaux
- sur la T. A.
- sur les circulations locales

5 - Action sur les muscles striés

6 - Action sur le centre du vomissement

7 - Action sur le tractus digestif
- estomac
- intestin
- sécrétions digestives

8 - Action sur les voies biliaires et pancréatiques

9 - Action sur l'oeil

10 - Action sur le sang

11 - Action sur l'appareil urinaire

12 - Action sur le tractus génital femelle

13 - Action sur les glandes endocrines
- hypophyse
- surrénales
- thyroïde
- appareil génital

14 - Action métabolique
- sur les hydrates de carbone
- sur le métabolisme de l'eau
- sur le métabolisme de base
- sur la consommation d'O_2
- sur l'équilibre acido-basique
- sur les autres métabolismes
- sur les systèmes enzymatiques

15 - Action sur la température centrale

16 - Action histamino-libératrice

D) Métabolisme et cinétique d'action

- résorption
- diffusion
- biotransformation
- élimination
- rapidité et durée d'action

E) Toxicité

1 - aigue

2 - chronique

F) Interférences médicamenteuses

- antimorphiniques
- modificateurs du SNA
- neuroleptiques - tranquillisants
- hypnotiques et anesthésiques généraux
- IMAO
- anesthésiques locaux
- stimulants centraux
- associations diverses

IV - ANALYSE CRITIQUE DES PROPRIETES DU FENTANYL

V - NOTRE EXPERIENCE

A) Protocole

B) Analyse des malades et des interventions

C) Etude analytique des résultats

D) Commentaire

E) Discussion

VI - CONCLUSIONS

VII - BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

- Introduction
- Rappel historique

INTRODUCTION

-:-:-

Le mot "anesthésie" dérive du mot grec ἀναίσθησις, qui signifie littéralement "absence de la faculté de sentir", sens déjà employé par Dioscoride à propos de la mandragore qui diminue la sensation.

De tout temps, la douleur a préoccupé les médecins, en tant que phénomène désagréable à supprimer. Lorsqu'un malade doit être soumis à une agression temporaire qui rend la douleur obligatoire et nuisible comme c'est le cas des interventions chirurgicales, le médecin a recours à l'anesthésie générale. Celle-ci a été longtemps réalisée par l'administration d'un agent volatil auquel il était demandé d'assurer la perte totale de la conscience, une éventuelle suppression de la perception douloureuse et, autant que possible, un relâchement musculaire.

Un premier pas fut franchi avec l'apparition des barbituriques essentiellement destinés à l'induction de l'anesthésie. L'association de différents agents devint

progressivement une habitude générale qui devait transformer l'exercice pratique de l'anesthésie, sans en modifier la conception théorique.

Ultérieurement, la technique s'enrichit d'un nouvel élément qui, très rapidement devait paraître essentiel : le relâchement musculaire. En effet, l'introduction du curare en anesthésie par Griffith et Johnson ébranla le premier concept de l'anesthésie générale en démontrant qu'il était possible de dissocier sommeil et relâchement musculaire.

Dès lors, l'utilisation massive d'un agent unique volatil non dénué d'effets secondaires néfastes, fut remplacée par une technique plus nuancée, réalisable à l'aide d'un barbiturique et de protoxyte d'azote associés, laissant au seul curare la responsabilité du relâchement musculaire.

Dans le but d'augmenter l'élément analgésique de l'anesthésie, on recourut d'abord à la morphine mais la diversité de ses effets secondaires en limita rapidement l'emploi per-opératoire.

Néanmoins, dès 1937, on reconnaissait à l'anesthésie générale trois composantes principales :

- la perte de conscience,
- la diminution du tonus musculaire,
- la suppression de la perception douloureuse et des réactions neuro-végétatives.

La conception actuelle basée sur l'utilisation simultanée de différentes substances possédant chacune une action principale aussi spécifique que possible, n'a été réellement envisagée que depuis la découverte de la péthidine. Petit à petit l'analgésie est apparue comme un des éléments fondamentaux de l'anesthésie générale au point qu'il est théoriquement possible de supprimer l'élément narcotique. D'ailleurs, les anesthésistes ont intégré dans leur arsenal, de nouveaux analgésiques puissants, à durée d'action relativement brève, ce qui a permis de diminuer les doses des autres produits - donc leur toxicité - tout en procurant au malade un plus grand confort. Nous disposons actuellement de drogues dont l'action analgésique, considérablement plus puissante que celle de la morphine, est suffisante pour permettre les actes chirurgicaux les plus douloureux sans le moindre signe de souffrance.

L'intérêt qu'offre l'analgésie est toutefois contrebalancé par des effets secondaires essentiellement dépresseurs respiratoires ; cependant la possibilité de pallier ces effets par le recours à la ventilation artificielle mécanique ne limite en aucune façon l'emploi des analgésiques morphinomimétiques en anesthésie.

Notre but est l'étude d'un nouvel analgésique de synthèse, le FENTANYL, et son application à l'anesthésie

en chirurgie orthopédique. D'abord, nous rappèlerons brièvement la physiopathologie de la douleur en nous appuyant sur des bases anatomiques ; puis nous étudierons les propriétés pharmacodynamiques du Fentanyl en le replaçant dans son cadre historique ; enfin, nous rendrons compte de notre expérimentation clinique et des conclusions que nous avons tirées.

RAPPEL HISTORIQUE

-:-:-

Avant d'aborder l'étude pharmacologique du Fentanyl, il convient de retracer un bref historique des analgésiques :

- l'opium, latex recueilli par incision des capsules de Papaver somniferum, est le premier analgésique connu et déjà probablement utilisé par les Egyptiens. En effet, le papyrus d'Ebers, daté de 1652 avant J.-C. contient des formules qui utilisent l'opium (253).

- de leur côté, les Grecs employaient le pavot dont on retrouve mention dans la haute antiquité. Homère rapporte qu'Hélène dissolvait dans le vin une drogue qui "endort douleur et colère en apportant l'oubli de toutes les souffrances" : il s'agissait de l'opium. Les premières recettes contenant cette drogue, et visant à procurer le sommeil, datent du III e siècle. Hugues de LUCCA prépare à cette époque une huile soporifique qui, en permettant la réalisation d'interventions douloureuses, est peut-être une prémédication avant la date.

- Au X e siècle, l'emploi de l'opium, dans le but

de soulager la douleur opératoire se généralise. Il y a donc très longtemps que l'acte chirurgical et les opiacés sont intimement associés. Toutefois, il faut attendre le XIX e siècle pour que l'emploi de l'opium ou de ses dérivés se répande en milieu chirurgical avec une certaine systématisation.

- La morphine, premier alcaloïde isolé de l'opium en 1806 par Sertürner, (198) permet très rapidement l'extension de l'analgésie aux périodes pré et per-opératoires. Pendant les trente premières années du XX e siècle, de nombreux travaux ont été consacrés à l'usage des morphiniques seuls ou en association, avant ou pendant l'acte opératoire.

En 1939, les allemands EISLEIB et SCHAUMANN, qui cherchaient un spasmolytique, synthétisent la péthidine. A l'origine, la péthidine a représenté en Europe, pour bien des auteurs, l'analgésique de choix dans la période opératoire en raison de son absence présumée d'effets secondaires, en particulier dépresseurs respiratoires et toxicomanogènes. Malheureusement, l'expérience a démenti ces notions lors du passage aux fortes posologies. Parallèlement, de nombreuses molécules morphinomimétiques ont été découvertes tant en Europe qu'aux Etats-Unis. En 1956, le Belge Janssen synthétise le dextromoramide, puis la phénopéridine en 1959 ;

et d'autres analgésiques dont le Fentanyl qui n'est pas encore commercialisé en France. Tous ces dérivés de synthèse, analgésiques centraux ont en commun d'être puissants, dépresseurs respiratoires et toxicomanogènes ; dépourvus des deux derniers inconvénients, ils ne seraient que de faibles analgésiques, à tel point que la toxicomanie et la dépression respiratoire ont été longtemps jugées inséparables de la propriété analgésique.

Durant les vingt dernières années, la synthèse de nouveaux analgésiques centraux morphinomimétiques a contribué à la naissance de différentes techniques d'anesthésies vigiles ou subvigiles (43) :

- 1947 : Anesthésie potentialisée (Neff)
- 1951 : Relaxation anesthesia (Gray-Geddes)
- 1952 : Neuroplégie (Huguenard-Laborit)
- 1958 : Narco-ataralgésie (Du Cailar-Campan)
- 1959 : Analgésie avec anesthésie locale (Sabathié)
- 1959 : Neuroleptanalgésie (De Castro-Mundeleer)
- 1965 : Synaptanalgésie (De Castro)
- 1965 : Anesthésie dissociative (Wilson-Corsen)
- 1968 : Anesthésie, analgésique séquentielle (De Castro)

Dans ces techniques modernes d'anesthésie, la place d'abord très accessoire des analgésiques, s'est élargie

progressivement jusqu'à devenir prédominante, voire exclusive.

Actuellement, s'affirme une tendance qui au sein de l'arsenal anesthésique reconnaitrait l'analgésique comme l'élément pharmacodynamique le plus important et le mieux adapté aux nécessités de la période per-opératoire.

CHAPITRE II

Physiopathologie de la douleur

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

-:-:-

D'après les données classiques (119), la douleur serait une sensation spécifique de perception corticale consciente et d'origine périphérique, transmise par des structures nerveuses distinctes de celles qui transmettent le tact, la pression, la chaleur ou le froid. Néanmoins, il paraît utile de distinguer douleur et souffrance qui sont souvent confondues. La pénétration de la douleur dans le domaine psychique a pour conséquence d'introduire une difficulté supplémentaire dans l'analyse de la sensation douloureuse. Une quantification précise de la douleur est impossible du fait que la structure affective du sujet qui souffre fausse les résultats des tentatives d'étalonnage. Dans le phénomène douleur, il paraît utile de séparer :

- l'algognosie qui est une prise de conscience, une compréhension de l'algésie, elle permet une discrimination entre divers types de sensation douloureuse, la

reconnaissance du siège, de la nature, de l'intensité, de la cause de la douleur et elle peut être à l'origine de réactions volontaires et adaptées.

- L'algothymie, élément thymique, subjectif, fait d'émotion pénible et désagréable, d'angoisse, de peur, amplifié en général, vis à vis de la douleur, les diverses réactions conscientes ou inconscientes.

Par convention, il est admis que l'analgésie est la suppression de la sensibilité à la douleur ; on l'obtient grâce à des produits qualifiés d'analgésiques et agissant sur les voies de conduction de l'influx algogène ; elle affecte aussi bien l'élément gnosique de la douleur physique (algognosie) que son élément thymique (algothymie) c'est-à-dire sa résonnance affective (49 bis).

BASES ANATOMIQUES, HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DE LA DOULEUR

L'influx nociceptif est formé au niveau de récepteurs : algorécepteurs ou nocicepteurs. On en distingue classiquement trois types :

- les extérocepteurs cutanés qui s'étagent dans l'épaisseur de la peau. Ce seraient des terminaisons nerveuses libres ramifiées dans l'épiderme, parfois plus ou moins variqueuses (paniers de Dogiel) perdant leur gaine

de myéline en s'insinuant entre les cellules épithéliales. On admet actuellement que ces algorécepteurs seraient différents des corpuscules ou organes spécifiques décrits pour les sensations tactiles ou thermiques.

- les propriocepteurs situés dans les muscles, les tendons, les os et les articulations, constitués aussi par des terminaisons nerveuses libres dérivant d'un seul neurone (49 bis).

- les interocepteurs : plexus viscéraux et vasculaires (spirales autour des vaisseaux) sensibles à la dilatation, à la distension et à l'irritation. Là encore, ce seraient des terminaisons nerveuses libres formant un lacis lâche et moins dense que dans les rêvêtements cutanés (49 bis).

Ensuite, il existe quatre sortes de fibres conductrices qui, toutes, sont susceptibles de transmettre un influx nociceptif (50) :

a) les fibres A, myélinisées, volumineuses (jusqu'à 20 µ de diamètre), dont la vitesse de conduction est grande (5 à 100 m par seconde) qui comprennent :

- les fibres motrices (motoneurones)

- des fibres sensitives proprioceptives provenant des récepteurs musculaires (fuseau neuro-musculaire et organes tendineux de Golgi) et des récepteurs de la pression

(corpuscules de Pacini)

b) les fibres B, myélinisées, de diamètre moyen (3 μ environ), à vitesse de conduction moyenne (3 à 14 m par seconde) qui comprennent :

- les fibres sympathiques post-ganglionnaires
- des fibres sensitives provenant des mécano-récepteurs articulaires et cutanés (disques de Merkel, corpuscules de Meissner)
- des fibres viscérales, intéroceptives.

c) les fibres C, peu ou pas myélinisées, de petit diamètre, à vitesse de conduction lente (0,5 à 2 m par seconde) qui comprennent :

- les fibres sympathiques préganglionnaires
- des fibres sensitives cutanées, vectrices des sensations thermiques (corpuscules de Krause et de Ruffini)

d) les fibres D, les plus fines, non myélinisées, qui comprennent les terminaisons libres cutanées de Von Frey, sensibles à la douleur.

Une telle classification évoque par elle-même, la possibilité d'une douleur rapide et d'une douleur lente (151

En somme, les fibres D arborisées, les plus superficielles, considérées comme les organes de la douleur, peuvent répondre à d'autres stimuli, mécaniques et thermiques (143) et d'autre part, la sensibilité douloureuse peut

être transmise par tous les types de fibres ; donc la spécificité d'un récepteur dépendrait d'avantage de l'expansion des fibres nerveuses qui lui sont annexées que de sa structure histologique (176).

Le cheminement de l'influx nociceptif nous amène à individualiser différentes structures nerveuses conductrices du message-douleur, qui établissent des relais avant l'intégration finale corticale, laquelle constitue la perception douloureuse proprement dite.

Ainsi, au niveau de la moelle :

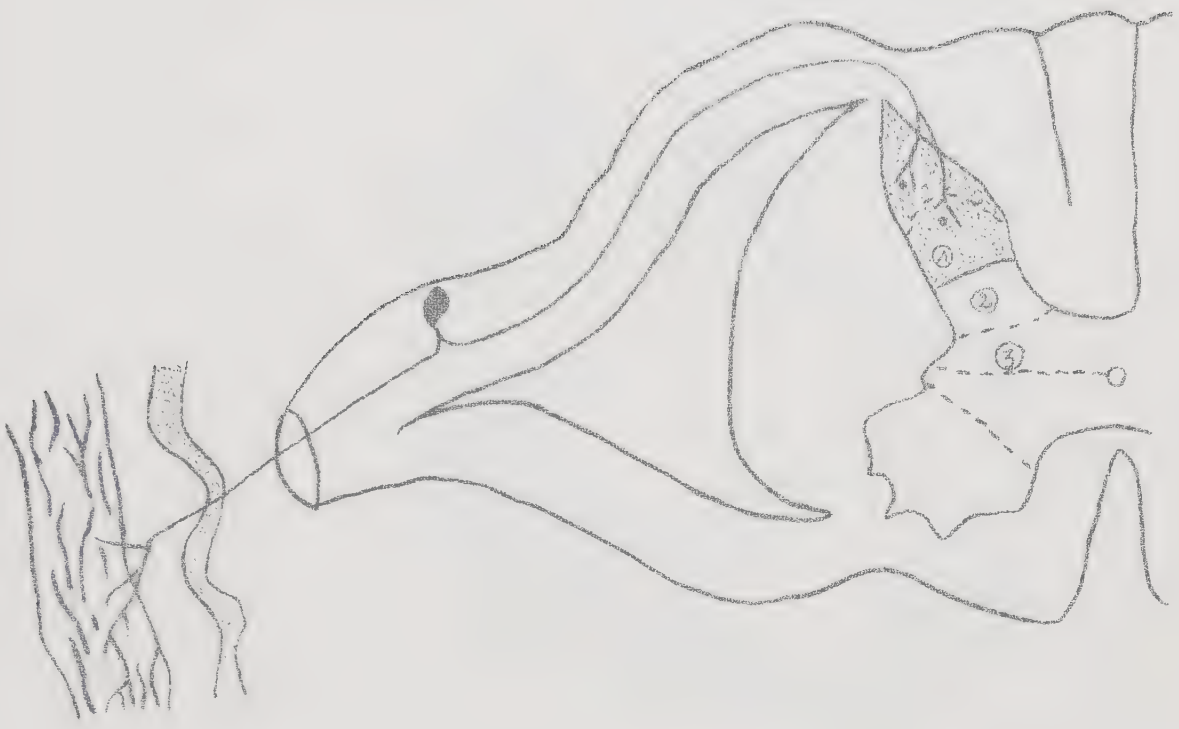
les voies sensitives se divisent en trois sous-centres bien individualisés dans la corne postérieure :

- sensibilité extéroceptive, située dans la tête de la corne postérieure et formant : les noyaux gris, la substance gélatineuse et la couche zonale.

- sensibilité proprioceptive, située dans le col de la corne postérieure.

- sensibilité intéroceptive : dans la portion juxta-épendymaire (schéma n° 1, page 20).

Puis, ces voies sensitives constituent les faisceaux ascendants (schéma n° 2, page 21).



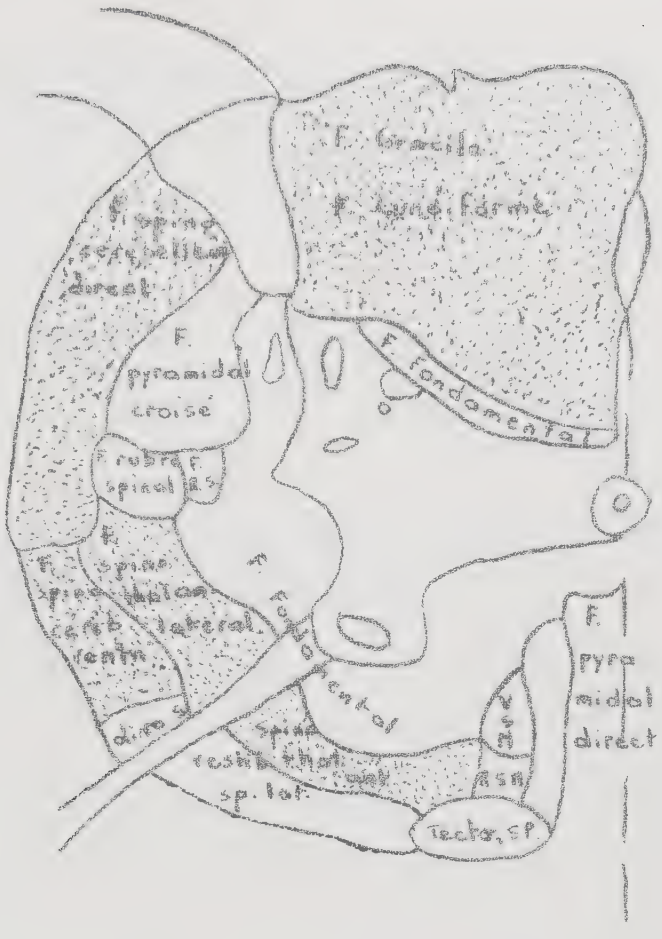
1 : proto neurone extéroceptif

2 : sensibilité proprioceptive

3 : sensibilité intéroceptive

VOIES SENSITIVES

au niveau de la moelle (vue en coupe)



(schéma n° 2)

SCHEMATISATION D'ENSEMBLE

DE LA MOELLE

en pointillés : FAISCEAUX SENSITIFS

- les voies extéroceptives font relais dans la substance gélatineuse puis passent par la commissure blanche antérieure pour former les deux faisceaux spino-thalamiques, antérieur et latéral.

- les voies proprioceptives ne font pas de relais dans la moelle mais forment la majeure partie des cordons postérieurs.

- les voies intéroceptives ne sont pas individualisées du point de vue topographique.

Au niveau du bulbe : le relais se fait dans les noyaux gracile et cunéiforme ; c'est là qu'arrive le contingent des nerfs craniens (en particulier : le trijumeau) et le faisceau spino-thalamique se réunit à ce contingent pour former le lemniscus médian ou ruban de Reil.

Au niveau du tronc cérébral, sont donc individualisées deux grandes voies ascendantes directes :

- le faisceau lemniscal
- le faisceau spino-thalamique latéral

qui arrivent tous deux qu noyau latéro-ventral postérieur du thalamus.

Outre les voies directes, il existe des circuits collatéraux :

1) Les faisceaux spino-thalamiques envoient certaines fibres vers la substance réticulée (noyaux médians) où se produit une activation de l'influx sensitif avant le retour vers le thalamus.

2) Les voies de la sensibilité profonde inconsciente arrivent au cervelet qui envoie un faisceau vers le thalamus.

Enfin, il existe un dernier relais thalamo-cortical : la projection se fait au niveau du cortex pariétal ascendant suivant une représentation somatotopique bien définie.

Nous avons volontairement schématisé l'anatomo-physiologie de la sensibilité douloureuse. En fait, il existe encore bien des inconnues concernant les mécanismes complexes d'intégration de la douleur aux différents niveaux du névraxe.

Des études expérimentales (J. Charmentier 1961-1965) de comportement chez l'animal, ont permis d'établir différents niveaux d'intégration de la douleur. Ainsi les réactions du rat à un choc électrique douloureux ont mis en évidence quatre types de réactions distinctes :

- une réaction élémentaire et rapide : le sursaut
- une réaction simple : la fuite
- une réaction affective : le cri
- une réaction coordonnée, adaptée, "finalisée" : la morsure des électrodes.

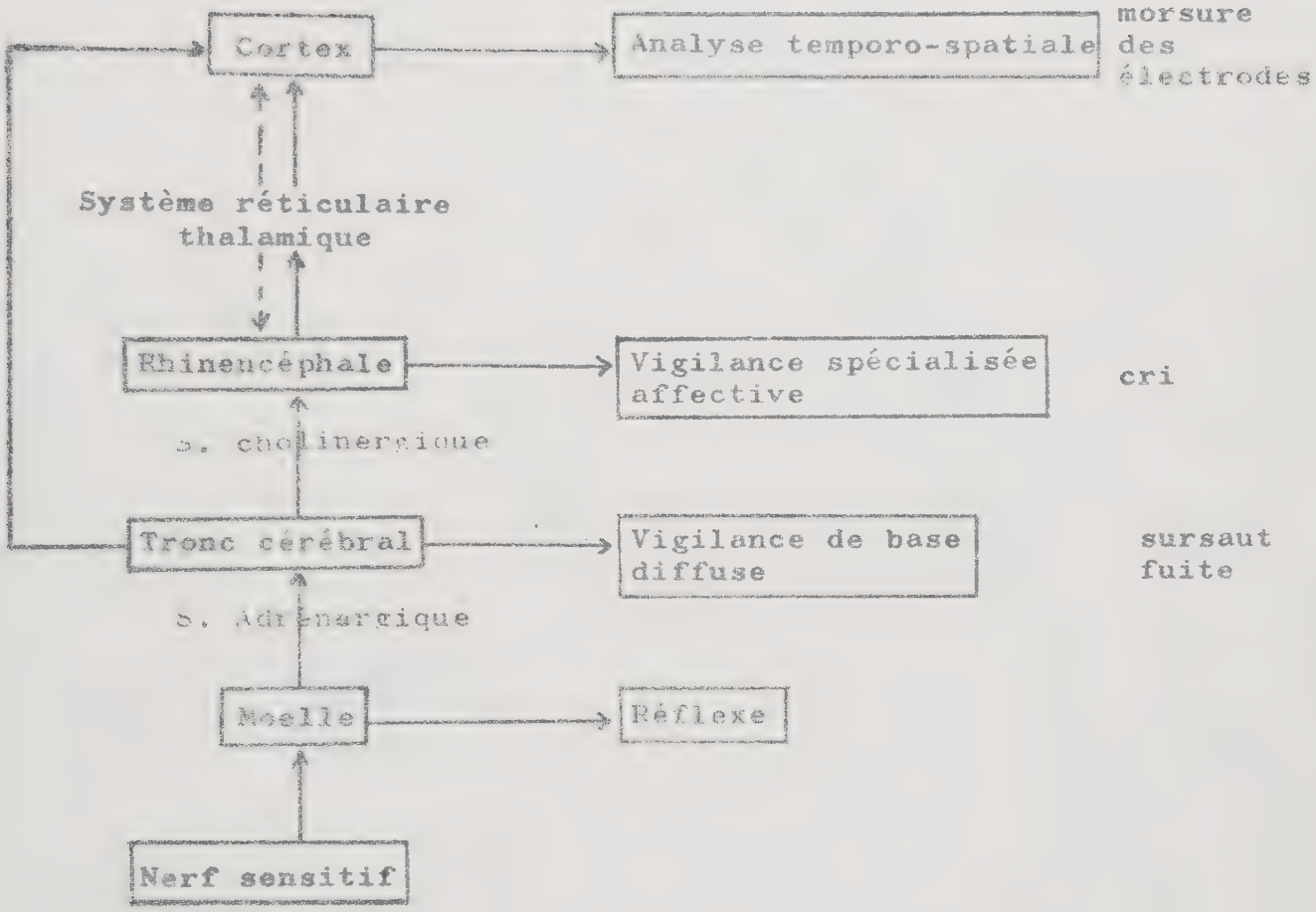
De telles réactions comportementales aux impulsions nociceptives, permettent de décrire plusieurs niveaux d'intégration de la douleur. La nature des réponses (motrices, végétatives, affectives) évoque la mise en jeu de structures étagées de l'encéphale avant l'intégration finale corticale (prise de consciense de la douleur). Schéma : n° 3 page 25

Pour les réactions inconscientes, on peut distinguer des niveaux d'intégration :

- médullaire (réponses réflexes, automatiques, surtout motrices)

- réticulaire : mésencéphalique, rhinencéphalique, hypothalamique (réponses motrices plus coordonnées mais encore inadaptées et réactions végétatives importantes).

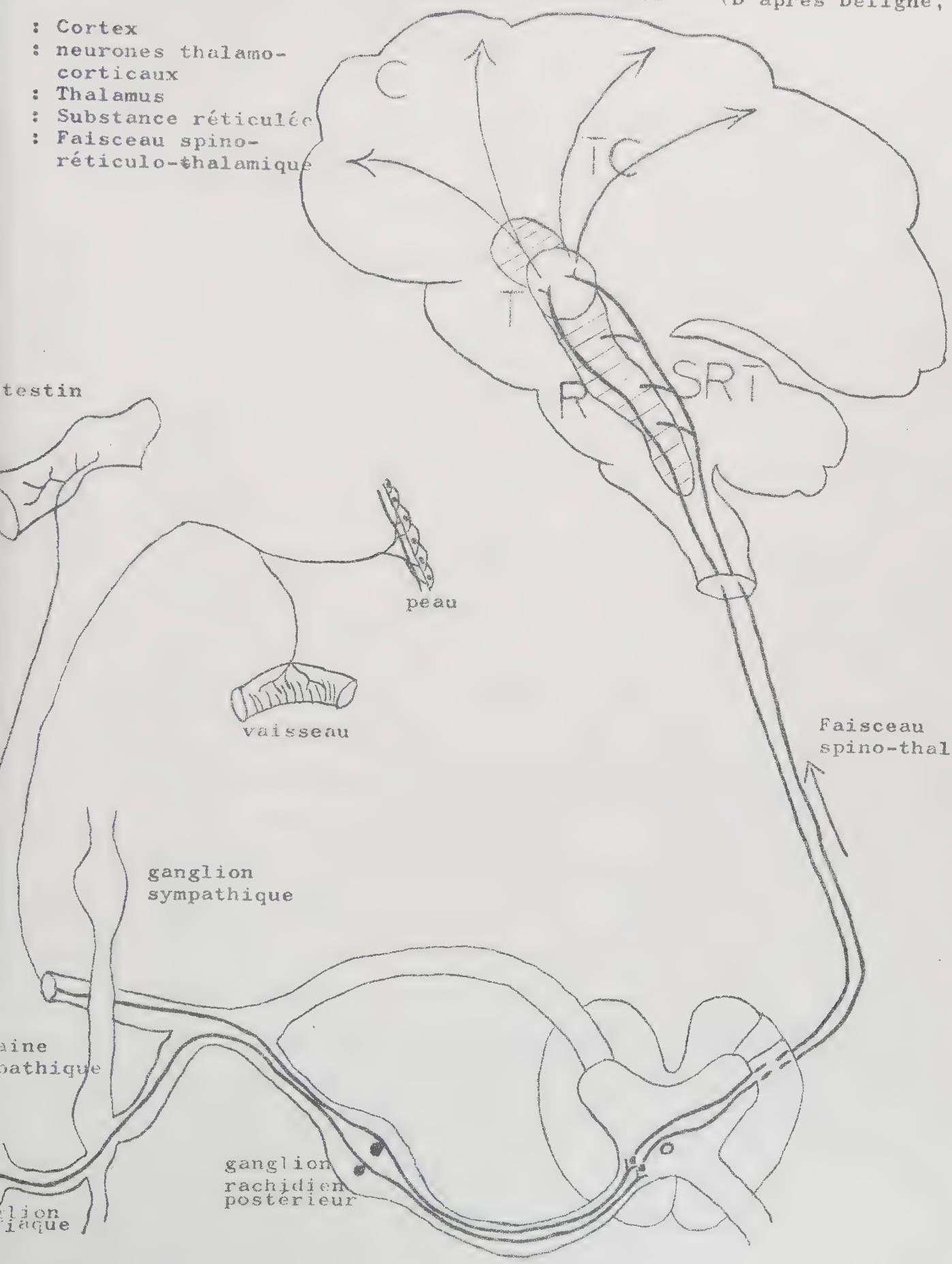
Au niveau d'intégration thalamique, l'influx nociceptif parvient selon l'expression de Lazorthes et Campan "au seuil de la conscience." Centre relayeur de toutes les voies de la sensibilité, le thalamus parait se comporter vis-à-vis de celles-ci comme un filtre sélectif (Lhermitte) et surtout comme un amortisseur des influx nociceptifs. Il convient de noter que le thalamus reçoit des influx inhibiteurs en particulier d'origine corticale. (schéma n°4, page 26).



SCHEMA N° 3 Niveaux d'intégration de la douleur

(J. CHARPENTIER 1965)

SCHEMA SIMPLIFIE DES VOIES DE LA SENSIBILITE DOULOUREUSE (D'après Deligné, 49 b



C'est au niveau du cortex que l'influx nociceptif devient un phénomène conscient. Donc à ce niveau, s'effectue l'intégration temporo-spatiale de la douleur qui est alors analysée et comprise. Cette perception de la douleur et sa compréhension (algognosie) déclenchent des réactions "finalisées" (par exemple : motrices de fuite et de défense) mais susceptibles également de provoquer une résonnance affective parfois très intense : c'est la répercussion thymique de la douleur (algothymie) et le passage de la douleur à la souffrance.

A ce stade ultime d'intégration corticale, la douleur résulte de la perception de l'ensemble des réactions déclenchées aux niveaux d'intégration sous-jacents par l'influx algogène (phénomène de sommation).

D'aucuns sont allés jusqu'à penser que la douleur n'existe pas en tant que sensation physiologique et qu'elle fait, toute entière, partie de la pathologie. "Son irruption dans le système nerveux constitue un événement franchement anormal qui utilise des circuits qui ne lui sont pas physiologiquement destinés" (156). Un des éléments caractéristiques de l'organisation des "voies" de la douleur est la convergence des influx vers la substance réticulée, qui règle l'état de vigilance et fournit l'énergie nécessaire au fonctionnement normal des structures d'intégration.

C'est pourquoi, l'envahissement brutal de la réticulée par des influx nociceptifs aurait pour conséquence un dysfonctionnement des formations qui sont sous son contrôle. De plus, l'inégalité du retentissement affectif de la douleur selon les sujets pourrait être fonction de l'équilibre inhibition-facilitation contrôlé par la substance réticulée et régissant l'activité de toutes les formations nerveuses.

BASES BIOCHIMIQUES DE L'INFLUX ALGOGENE

De nombreux stimuli peuvent provoquer la douleur ; leur point commun est d'être nocifs, ce qui implique une lésion des tissus. Les algorécepteurs ou nocicepteurs se comporteraient, semble-t-il, comme des chémorécepteurs vis-à-vis des stimulations nocives. Une théorie chimique de la douleur a donc été émise (109) car il est permis de penser que des substances chimiques endogènes libérées, ou des modifications chimiques engendrées, lors de lésions tissulaires dues à une agression, constitueraient le médiateur entre le stimulus algogène proprement dit (agent physique d'intensité suffisante : chaleur, compression etc...) et le nocicepteur (148). En effet, Hardy a montré que la douleur

cutanée apparait, sur une peau chauffée, quand la température atteint environ 45° C, ce qui est précisément la température de dénaturation des protéïnes.

Pour Laborit (142), la douleur serait liée à une "augmentation des processus métaboliques oxydatifs, tentant de compenser une dépolarisation exagérée". En effet, d'après Coirault (31) : "dans la douleur violente et brutale, on observe une dépolarisation locale avec perte de potassium cellulaire et rétention de sodium intra-cellulaire, ce qui entraine une baisse du rapport K/Na et une hypo-excitabilité neuro-musculaire. Dans la douleur mineure et répétée, on voit une hypoexcitabilité locale, mais aussi une hyperexcitabilité En somme, la douleur disparait lorsqu'il existe une excitabilité moyenne".

De plus, il existe des substances réputées "algogènes" : (91) (132) (209)

- l'histamine
- la sérotine (5 hydroxytryptamine)
- les kinines (principalement bradykinine) (149)
- la kallidine

(les kinines, la bradykinine et la kallidine : polypeptides issus de la dégradation des protéïnes)

- la papaïne

- l'acétylcholine

En outre, selon les circonstances, le seuil de la douleur peut être :

a) augmenté en cas de : oédeme
réfrigération
anoxie par compression (garrot)
anesthésie locale

b) diminué en cas de : brûlure préalable
suppression de l'épithélium cutané ou inflammation des muqueuses (119)

Au total, l'analyse des mécanismes physiopathologiques de la douleur a une incidence thérapeutique certaine ; en effet la lutte contre la douleur à des niveaux différents (réception, transmission, perception) ou aux divers étages d'intégration revêt des aspects variés. Certes, le mode d'action des analgésiques centraux reste toujours débattu (blocage probable des afférences nociceptives (24) mais notre propos est d'objectiver les principaux effets d'un morphinomimétique et l'intérêt que celui-ci peut offrir en matière d'analgésie.

CHAPITRE III

Etude Pharmacologique

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

-:-:-

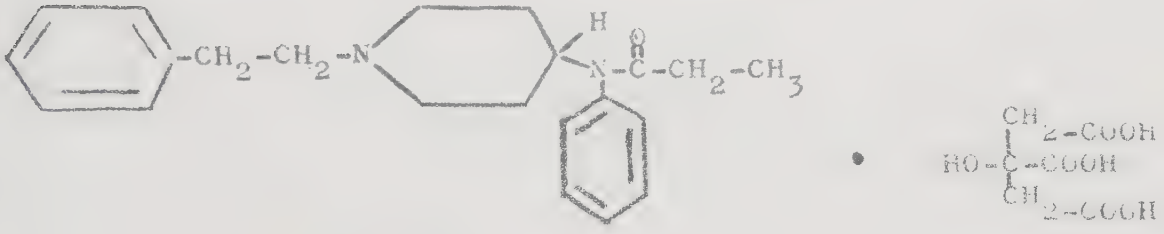
A - STRUCTURE CHIMIQUE

Le Fentanyl [R 4263] est le :

Citrate diacide de la 1-(2-Phénéthyl)-4-N-(N-propionyl-anilino)-pipéridine qui répond à la formule brute :

$C_{22}\ H_{28}\ N_2O.\ C_6\ H_8\ O_7$

et à la formule développée suivante :



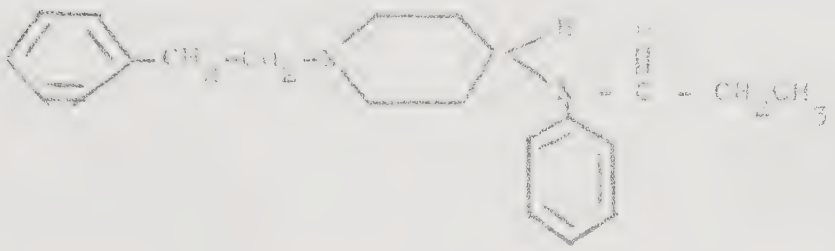
Son poids moléculaire est de 528, 59

B - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le citrate de Fentanyl se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux brillants, de saveur légèrement acide et amère, soluble dans l'eau et dans l'alcool méthylique. Il est stable à la lumière et à l'air et n'est pas hygroscopique.

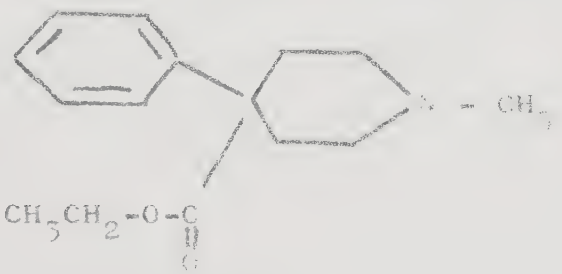
Les solutions de citrate de Fentanyl sont légèrement acides.

RELATION DE STRUCTURE DU FENTANYL AVEC LA PETHIDINE ET L'ANILERIDINE



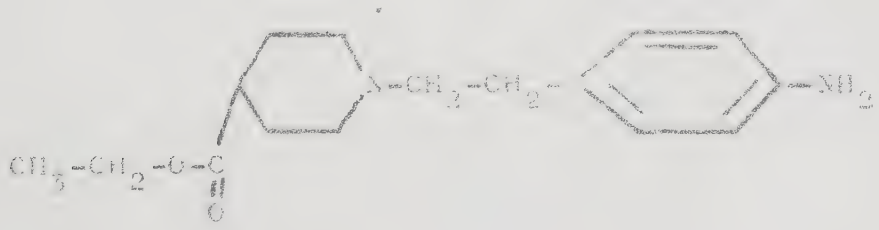
FENTANYL — FENTANYL *

Phénéthyl-1 N-propionyl-anilino-4 pipéridine



PETHIDINE — DOLOSAL *

méthyl-1 carbétoxy-4 phényl-4 pipéridine



ANILERIDINE — LERITINE *

[β-(p-aminophényl) éthyl] -1 phényl-4 carbétoxy-4 pipéridine

Le citrate de Fentanyl a :

- un point de fusion situé entre 149° et 151°
- une teneur théorique de 56,35 % d'acide citrique

La constante de dissociation mesurée dans le méthanol à 50 % suivant la méthode de Beckett et Coll. (11) est :

pKa = 7,4 à 7,5 pour le Fentanyl base.

Pour l'usage clinique, le Fentanyl* ou R 4263 est présenté sous forme d'une solution incolore limpide de pH : 5,1 en flacons de 10 ml représentant 0,5 mg de produit actif.

Le Fentanyl est commercialisé à l'étranger, parfois sous d'autres noms (spécialités) :

. à l'état pur : - Sublimaze (USA ; Grande Bretagne etc...)
- Leptanal (Suède etc...)

. en association avec un neuroleptique (le Dropéridol ou R 4749)

- Innovar (USA)
- Thalamonal (Grande Bretagne ; Allemagne etc...)

---

* aimablement mis à notre disposition par le Laboratoire LE BRUN

: - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Le fentanyl appartenant à une des rares classes de la pharmacopée qui ait fait la preuve de son homogénéité, ses propriétés pharmacodynamiques sont superposables à celles de tous les morphinomimétiques au moins qualitativement sinon quantitativement.(7.)

1) ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

ACTION ANALGESIQUE

L'action analgésique augmente proportionnellement aux doses administrées (130) cependant que se développent peu à peu les effets secondaires centraux.

a) Action sur les réactions subjectives à la douleur : les morphiniques provoquent une élévation du seuil de la douleur spontanée et provoquée (246). Selon Charpentier (25) ils auraient peu d'action sur les douleurs proches du seuil de perception douloureuse et seraient très efficaces sur les douleurs intenses. De plus, cette action analgésique serait plus nette à l'égard d'une douleur continue que d'une algie intermittente. (74)

b) Action sur les réactions objectives à la douleur : les morphiniques élèvent chez l'homme (3) et chez l'animal (146)

de façon constante le seuil des réactions à la douleur. A la suite d'un stimulus douloureux, ils entrainent une dépression beaucoup plus nette des réactions les plus élaborées (25)(123), les moins automatiques (117) (123).

Comme nous l'avons déjà vu, Charpentier (25), en opposant les réactions peu évoluées (sursaut, fuite) aux réactions faisant intervenir un mécanisme très haut situé (cri), a montré la diminution globale des réactions à la douleur ; cet effet est nettement plus accusé à l'égard des manifestations réactionnelles qui font intervenir un niveau d'intégration supérieur. Probablement, comme la morphine (106), le Fentanyl tout en ayant une action médullaire non négligeable agit essentiellement sur les composantes supraspinales des réactions à la douleur, en les déprimant.

c) Action globale sur la perception et la réaction à la douleur : la douleur apparait comme un phénomène complexe (247) composé entre autres d'une perception mesurable et d'un ensemble de réactions qui jouent un rôle primordial dans cette entité pathologique.

Comme pour la morphine (247), l'action analgésique du Fentanyl serait liée à une diminution de la réaction affective à la douleur bien plus qu'à la diminution de la perception douloureuse.

Au total :

- le Fentanyl augmenterait le seuil de perception à la douleur spontanée et provoquée (246)

- son effet analgésique serait complexe, faisant intervenir probablement une modification de la sensation douloureuse (3), plus encore qu'une élévation de seuil de perception (il est vraisemblable que cette perturbation des réactions à la douleur joue un rôle important dans l'action globale analgésique).

Chez l'animal, le seuil de réaction à la douleur s'élève en fonction des doses mais ce sont les réactions les plus élaborées qui sont le plus nettement affectées (25) ceci témoigne d'une action importante sur le psychisme et l'affectivité (2[illegible]).

Pour certains auteurs l'action analgésique serait le résultat d'un blocage synaptique portant sur les voies afférentes des perceptions nociceptives, d'abord au niveau thalamique, puis dans le tronc cérébral et les relais spinaux.

d) puissance analgésique du Fentanyl : la première caractéristique de ce morphinomimétique est la puissance de son action, deux à trois cents fois celle de la morphine (122) (82) (243)

ACTIVITE ANALGESIQUE COMPAREE CHEZ LA SOURIS

en mg/kg par voie sous cutanée (d'après Viars) [(224) page 225]

Doses efficaces et léthales 50	Fentanyl	Péthidine
DE 50 (analgésie)	0,05	23
DE 50 (mydriase)	0,20	23
DL 50	70	220

EFFETS PSYCHO-MOTEURS

Ils sont extrêment complexes :

Très schématiquement, il est possible de considérer qu'aux différents niveaux de l'axe cérébro-spinal, les morphiniques exercent une action globale qui est la résultante de deux types d'effets opposés :

- sédation d'une part
- excitation de l'autre (232) (141)

L'association de ces deux groupes d'action est plus ou moins nette suivant les espèces et les doses administrées.

En quelque sorte, dans toutes les espèces, l'injection intraveineuse de morphinique ferait apparaître aux faibles doses une sédation avec somnolence qui se transformerait à doses plus fortes en état d'excitation avec tendances convulsives (167). Pour certains auteurs (216)

les convulsions auraient une origine cortico-diencéphalique. Mais il n'est pas certain que cette action excitante des morphiniques soit directe ; elle pourrait en effet très bien se concevoir comme une suppression de l'action inhibitrice de certains centres (205)

- la motricité ne serait pas déprimée ; elle pourrai même être augmentée dans certains cas. L'action morphinique n'entraine ni ataxie, ni paralysie.

- l'action analgésique des morphiniques se doublerait d'un effet anxiolytique (40) qui entrerait pour une grande part dans l'activité globale du produit.

- Enfin la réflectivité serait en partie modifiée. L'action morphinique serait à l'origine d'une dépression supraspinale mais les réflexes spinaux les plus simples seraient au contraire augmentés (240).

EFFETS SUR LES FONCTIONS SENSORIELLES

Comme la plupart des morphiniques, le Fentanyl n'aurait aucune action sur les fonctions sensorielles (240)

EFFETS SUR LA MOELLE EPINIERE

La dépression porte essentiellement sur les circuits les plus compliqués et de façon plus nette encore dans leur composante supra-spinale.

Il y aurait néanmoins un action au niveau de la moëlle se manifestant surtout dans les circuits complexes

à post-décharges (108). Dans la mesure où l'on identifie l'action du Fentanyl à celle de la Morphine, selon Wickler (240), chez le chat spinal, les réflexes monosynaptiques (réflexes d'extension) seraient renforcés, alors que l'action sur les réflexes polysynaptiques serait biphasique : d'abord diminution, puis exagération de ces réflexes à doses croissantes.

- l'action sur la moëlle est donc faite comme pour les centres supérieurs d'une association de phénomènes d'excitation et d'inhibition complexes ; l'absence d'effet dépresseur sur les réflexes simples monosynaptiques tendrait à montrer que le point d'impact se situe au niveau des synapses des réflexes plus élaborés.

EFFETS SUR LES NERFS PERIPHERIQUES

Comme la morphine, le Fentanyl n'aurait aucune action sur les nerfs périphériques (96) ; le fait que les réflexes mono- et bisynaptiques (ex : patellaire) ne soient pas affectés, tend à prouver que les fonctions du proto-neurone sensitif et du neurone moteur restent intactes après administration du produit.

D'autre part, des auteurs ont rapporté l'absence d'effets des morphiniques sur la vitesse de conduction,

l'amplitude et la forme des potentiels au niveau des nerfs périphériques (158).

EFFETS SUR LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

Chez le chat, les analgésiques morphiniques augmentent de façon très évidente la pression du LCR (238) ; cette élévation est d'autant plus nette que le produit est administré à dose plus forte et par voie veineuse (129).

MECANISME DE L'ACTION ANALGESIQUE DES MORPHINIQUES

1) Action par l'intermédiaire d'un système cholinergique :

Cette hypothèse est fondée sur les propriétés pharmacodynamiques parasympathomimétiques directes et indirectes de la morphine (60). De nombreux travaux apportent des arguments favorables à cette supposition :

- atténuation de l'effet analgésique des morphiniques par l'atropine et certains parasympatholytiques (60).

- action anticholinestérasique des morphiniques (93)(137)

- potentialisation de l'action analgésique par divers anticholinestérasiques (157) (97).

Compte tenu de ces arguments, il parait raisonnable de penser qu'une partie ou la totalité de l'action analgésique des morphiniques est rattachable à un mécanisme cholinergique.

A l'opposé, loin d'invoquer un mécanisme de type cholinergique, d'autres travaux ont montré que les morphiniques, à certaines concentrations, inhibent la synthèse de l'acétylcholine dans les cellules cérébrales.

Charpentier (25) a posé à nouveau le problème de l'action des morphiniques sur les cholinestérases cérébrales ; les résultats d'une étude minutieuse apportent des arguments en faveur d'un effet au niveau des synapses cholinergiques du cerveau, effet lié à une augmentation de la destruction enzymatique de transmetteur chimique.

2) Action par l'intermédiaire d'un système adrénergique :

Cette opinion s'appuie sur les suggestions d'Ivy et coll. (115) qui, les premiers, ont pensé qu'une partie des effets analgésiques des morphiniques pourrait s'expliquer par l'intermédiaire de l'adrénaline.

De nombreux auteurs ont essayé de renforcer cette hypothèse par divers arguments indirects :

- l'injection intra-carotidienne (115), sous cutanée (212), intraveineuse (115) d'adrénaline à doses variables donne une sédation et une analgésie nette chez de nombreuses espèces. (192)

- l'adrénaline augmente l'action analgésique des morphiniques (201) (plus en durée qu'en intensité). Cette propriété est partagée par d'autres sympathomimétiques (192)

- les morphiniques provoquent une libération d'adrénaline au niveau de la médullo-surrénale (102) (à noter que la surrénalectomie diminue nettement l'analgésie morphinique sans toutefois l'abolir (25).

- la réserpine diminuerait de facon nette l'action analgésique morphinique (165). Cet argument, récemment apporté, est considérable pour invoquer une médiation adrénergique dans l'action des morphiniques.

Enfin, Charpentier (25) a tenté de rapprocher les actions des morphiniques intéressant à la fois un mécanisme cholinergique et un mécanisme adrénergique ; les réactions à un stimulus douloureux dépendraient de niveaux de vigilance qui ont, comme substrat, deux systèmes différents :

- l'un adrénergique, responsable des réactions diffuses

- l'autre cholinergique, responsable, entre autres, des réponses affectives.

Les deux systèmes étant constamment en état d'équilibre, toute action pharmacologique sur l'un se répercute immédiatement sur l'autre.

Au niveau central, les morphiniques possèdent, une activité anticholinergique qui explique à la fois leur action propre et d'autres actions apparemment contradictoires.(25)

Par ailleurs, il semble à peu près certain que les morphiniques diminuent nettement le taux catécholamines dans le

cerveau (226), au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral (102) (163). Bien qu'aucune preuve irréfutable d'action directe sur les granules n'existe à l'heure actuelle, (226) ces résultats sont très importants sur le plan théorique, mais ne font guère progresser la connaissance du mécanisme d'action des morphiniques. Tout au plus sait-on que ces produits diminuent les catécholamines cérébrales et que leur action porte électivement sur la noradrénaline. On ne peut pas pour autant, conclure avec certitude que les morphiniques interviennent sur le système neuronal par un mécanisme adrénergique.

LIEUX D'ACTION CENTRALE DES MORPHINIQUES

Dans le SNC, le lieu d'action des morphiniques est mal précisé ; on est à peu près certain que l'une des principales actions porte sur les lobes frontaux et sur le diencéphale ; l'action analgésique et les effets sédatifs des morphiniques sont sensiblement équivalents à ceux obtenus par la section des voies thalamocorticales réalisée par une lobotomie frontale (205).

1) sur l'animal entier : les morphiniques provoquent des modifications globales non spécifiques de l'EEG identiques à celles qui, en général, sont observées au cours du sommeil (194). A la disparition de l'activité alpha s'ajoute

l'apparition d'ondes larges, de basses fréquences (230). Celles-ci, au bout d'un certain temps, se succèdent en trains, plus ou moins irrégulièrement espacés, sur un fond d'éveil normal. A fortes doses, elles se multiplient et prennent progressivement l'aspect de pointe-ondes groupées en salves, séparées par une activité de base plus lente que l'alpha habituel (25) et qui se rapproche de plus en plus d'un tracé de sommeil.

2) sur le cerveau isolé

Après administration intraveineuse de Fentanyl, l'EEG d'une région circonscrite du cortex de chat a montré en général : une petite augmentation de la fréquence moyenne de l'EEG et parfois des crises électrographiques. Pour Freeman (79) le Fentanyl, à doses très élevées, semblerait donc avoir une action excitatrice qui se transmettrait à travers le système réticulaire du tronc cérébral. En effet, quand ce système est éliminé ou déprimé, le Fentanyl aurait une action de dépression.

3) sur certaines structures : les morphiniques semblent déprimer le thalamus et provoquer une augmentation des réponses de recrutement (81)

- Au niveau de la réticulée, ils exercent une action dépressive importante qui porte de façon élective sur les systèmes inhibiteurs (104). Cette action se

manifeste par une augmentation du seuil des réactions d'éveil. Chez le lapin, les morphiniques facilitent, après stimulation électrique de l'hippocampe, la diffusion des réponses vers le cortex, sensitivo-moteur, le thalamus et la substance réticulée (81).

4) Après un stimulus douloureux

Les morphiniques inhibent l'éveil hippocampique évoqué par un stimulus douloureux (25) et diminuent également les réactions d'éveil corticales diffuses. De plus, ils provoquent à fortes doses l'apparition d'un tracé cortical convulsiforme lequel est bloqué provisoirement par un stimulus douloureux (25)

- les morphinomimétiques déprimment les réactions électriques aux stimuli nociceptifs dans les systèmes d'association du cortex au thalamus et à l'hypothalamus (104).

Le point d'impact spécifique des analgésiques paraît être diencéphalique, et télencéphalique. Les actions des morphiniques, étudiées après lésions étagées du cerveau (25), semblent porter surtout sur les systèmes complexes, c'est-à-dire ceux qui font intervenir un nombre important de synapses.

ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Les morphiniques interviennent sur les systèmes sympathiques et parasympathiques par un double mécanisme central et périphérique.

1) Dans le territoire sympathique :

Les morphiniques provoquent au niveau de la surrénale une augmentation nette de la libération de catécholamines (74). Cette action serait d'ailleurs d'origine centrale (205) et s'expliquerait par l'intermidiaire d'une stimulation des noyaux postérieurs de l'hypothalamus. Elle disparait après section des nerfs splanchniques (205).

- Une libération des catécholamines provoquée par les morphinomimétiques a été décrite à d'autres niveaux, en particulier dans le cerveau(181). Cette action prédomine au niveau de l'hypothalamus (181) et du tronc cérébral.

2) Dans le territoire parasympathique :

Les morphiniques, au niveau central, agissent en stimulant les centres parasympathiques (185). Cette action expliquerait en partie le myosis et la bradycardie, (185) de même que l'effet des morphiniques sur le tractus digestif (154). Les manifestations parasympathomimétiques seraient renforcées à la périphérie par l'action anticholinergique

des morphiniques qui ralentit la destruction de l'acétylcholine.

3) Le résultat global de l'action des analgésiques sur le système nerveux autonome à la périphérie est à prédominance parasympathomimétique.

ACTION SUR LA RESPIRATION

Les effets respiratoires des morphiniques ont fait l'objet de nombreux travaux (56)(10)(59)(239). La plupart des auteurs s'accordent à décrire une dépression progressive, proportionnelle aux doses administrées et qui affecte plus le rythme respiratoire que le volume courant ; au maximum, c'est l'apnée. Cette action des morphiniques est complexe et fait intervenir des mécanismes centraux et périphériques.

1) Action sur les centres respiratoires :

- Elle se manifeste par une dépression très nette de l'activité des centres respiratoires et correspond à une diminution de la sensibilité de ces centres au CO_2 (77). Après administration de morphiniques, les centres expiratoires et inspiratoires des étages inférieurs sont plus difficiles à exciter électriquement (62), témoignant d'une

nette élévation du seuil d'excitabilité. Mais pour une stimulation efficace la réponse est normale. Cela explique la faible dépression de l'amplitude des mouvements respiratoires alors que le rythme est très ralenti.

- Les centres pneumotaxiques et apneustiques sont également déprimés.

2) Action à la périphérie :

A la périphérie les morphiniques affectent également bon nombre des composantes qui interviennent de facon primordiale dans la régulation de la respiration normale

- l'effet le plus important concerne l'arbre trachéo-bronchique : la plupart des résultats rapportés à ce propos concluent à un effet broncho-constricteur net et constant.(225)

Pour expliquer cette action, on peut invoquer plusieurs mécanismes :

a) l'intervention d'un phénomène vagal semble probable (225)

b) il peut s'agir d'une conséquence de l'action histamino libératrice par les morphiniques (199)

c) enfin, il est possible que les morphiniques exercent une action directe sur la musculature bronchique (184).

Comme à la plupart des morphinomimétiques, un effet bronchoconstricteur serait éventuellement imputable au Fentanyl. Toutefois, chez l'animal, des expérimentations pharmacologiques sur le cobaye et le chat ont montré, contrairement à ce qui avait été affirmé par certains auteurs et conformément à de nombreuses actions cliniques, que le Fentanyl n'a pas d'action bronchoconstrictive (Appiani, Berti,) (5). Ce n'est qu'à des doses massives de 100 µg/kg que le Fentanyl s'est révélé bronchoconstricteur chez le cobaye. En outre, l'injection de 100 à 500 µg de Fentanyl avant l'administration d'épinéphrine, supprime ou renverse les effets bronchodilatateurs de celle-ci et produit alors, pour une dose de 10 µg d'épinephrine, une bronchospasme important. On en conclut que le Fentanyl à dose très élevée agit par blocage des récepteurs α adrénergiques bronchiques chez le cobaye. (190) (191).

D'autre part, les morphiniques stimuleraient les récepteurs pulmonaires à l'élongation (62) dont l'excitation inhibe les centres respiratoires, lesquels, du fait même de l'analgésie sont particulièrement sensibles aux afférences inhibitrices ; cette exaltation du réflexe vagal, pourrait être à l'origine d'une part importante de la bradypnée.

3) Conséquences ventilatoires de l'action du Fentanyl

- Chez l'animal : Yelnoski et Gordocki (82) ont déterminé les effets du citrate de Fentanyl intra-veineux sur la respiration de chiens anesthésiés. A la dose de 0,020 à 0,040 mg/kg, il entraine rapidement une diminution de la ventilation minute. Cette dépression résulte de la réduction de la fréquence respiratoire et du volume courant. Elle prédomine dans la minute qui suit l'injection , une récupération notable survenant dans les cinq minutes ultérieures. Pour les mêmes auteurs, à dose très forte de (3 à 4 mg/kg) le Fentanyl est mortel, probablement par dépression respiratoire.

- l'action des morphiniques se manifeste dans un premier temps par une diminution du volume courant, puis dans un deuxième temps par une augmentation compensatrice de ce volume en rapport avec la très forte diminution de la frèquence respiratoire ; la résultante étant une diminution de la ventilation minute.

Cependant, la ventilation alvéolaire est beaucoup moins déprimée que ne le laisserait prévoir le ralentissement du rythme (74) ; la PCO_2 alvéolaire n'augmente que progressivement, entrainent un acidose respiratoire dans les seuls cas où la dépression respiratoire demeure longtemps sans compensation.

ACTION CARDIO-VASCULAIRE

1) Action sur le coeur :

Les morphiniques ont une action complexe relevant apparemment de mécanismes centraux et périphériques et aboutissant essentiellement à une bradycardie isolée et sinusale, mais pouvant aux doses importantes, s'associer à des manifestations dysrythmiques de type divers.

L'action globale sur la fonction cardiaque relève de deux possibilités :

a) un mécanisme central lié à la stimulation directe ou indirecte du centre vagal (184) et renforcé par une multitude d'actions périphériques réflexogènes. C'est ainsi qu'après administration de morphiniques :

- le système sympathique est partiellement inhibé
- l'action anticholinestérasique renforce l'action de l'acétylcholine (70)
- l'augmentation de la libération d'adrénaline au niveau de la surrénale (102) accroit la bradycardie par un mécanisme réflexe.

b) les morphiniques exercent de plus une action cardiaque directe : il dépriment le sinus de Keith et Flack et le noeud d'Aschoff-Tawara. C'est la principale cause du ralentissement cardiaque (120). En dehors de la

bradycardie, les morphiniques à doses fortes peuvent faire apparaitre des troubles du rythme (155) en favorisant probablement l'indépendance atrio-ventriculaire.

En outre, sur le myocarde les morphinomimétiques exercent une action dépressive qui se manifeste par un effet inotrope négatif (210) lequel pourrait être lié à la dépression respiratoire et l'hypoxie qui en résulte. Malgré cet effet sur le myocarde, peu marqué aux doses thérapeutiques chez le sujet normal, le volume systolique est en général augmenté ; le débit cardiaque subit donc peu de modifications (155). La bradycardie est confirmé à l'électro-cardiogramme, où elle est en général sinusale. (131) (51).

2 Action sur les vaisseaux :

A très fortes doses, les morphiniques déprimment les centres vaso-moteurs (135). Aux doses thérapeutiques cette action est négligeable (240) bien que certains travaux insinuent que la dépression des centres vaso-moteurs existe à toutes les posologies ce qui expliquerait partiellement la chute de pression sanguine enregistrée après administration d'un analgésique central (184).

3) Action sur la pression artérielle

L'administration de morphiniques entrainerait une

chute de tension artérielle (232) ; cette hypotension serait en relation avec une vasodilatation périphérique brutale et importante (22) aboutissant à une nette diminution de la résistance périphérique. Il est généralement admis que le mécanisme de cette vasodilatation est presque entièrement d'origine périphérique (232) ; la plupart des travaux démontrent que l'histamine libérée par les analgésiques est essentiellement responsable de la vasodilatation (215).

En fait, les analgésiques, à dose thérapeutique, provoquent peu de modifications tensionnelles chez le sujet normal (155).

4) Action sur les circulations locales :

- la rétention de CO_2 (204) qui accompagne la dépression respiratoire des morphiniques serait responsable d'un accroissement important de la circulation cérébrale (161).

Action sur le débit sanguin cérébral de l'animal.

Freeman (79) a examiné, chez des chats ventilés artificiellement, l'effet du Fentanyl intraveineux sur le débit sanguin d'une région circonscrite du cortex cérébral. Ce débit a augmenté parallélement aux doses totales de Fentanyl (0,005 à 0,2 mg/kg) chez les animaux intacts

sans anesthésie générale). Expérimentalement sur l'animal endormi aux barbituriques, l'injection de 0,005 mg/kg de Fentanyl a entrainé un abaissement du débit cérébral sans modification de l'état de conscience (79). Par contre, fait essentiel, l'absence de narcose inverse cet effet : augmentation du débit circulatoire avec accélération du rythme de fond EEG.

- Les analgésiques provoquent une augmentation du débit coronarien chez l'animal (184). Le débit sanguin rénal serait diminué chez l'homme (103) alors que l'irrigation des zones cutanées serait augmentée (141).

- Le débit dans le territoire hépatique est peu modifié (74) et celui du territoire splanchnique varie de façon incertaine (141).

- Chez l'animal : les effets du Fentanyl sur l'hémodynamique générale ont été évalués à l'aide de paramètres concernant la circulation coronaire, le métabolisme, la dynamique et l'énergétique du myocarde enregistrés sur des chiens sous ventilation contrôlée (Gemperlé) (86). L'ensemble des résultats a montré que le Fentanyl n'avait aucune action sur l'hémodynamique, si une normo-ventilation était assurée (86).

Le Fentanyl a provoqué chez le chien une bradycardie (82) facilement antagonisée par l'atropine (retour

de la fréquence au chiffre antérieur)

ACTION SUR LE MUSCLE LISSE

Les morphiniques entraînent une augmentation nette du tonus de posture. Chez l'animal, une des manifestations les plus connues de cette action est le phénomène de Straub-Herman (27). Cette hypertonie musculaire a été retrouvée chez l'homme (242) (106) (229)

ACTION SUR LE CENTRE DU VOMISSEMENT

Les morphiniques possèdent une action émétisante importante aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Le mécanisme en est à la fois central et périphérique.

a) L'action centrale s'exerce à deux niveaux :

- dépression du centre proprement dit

- stimulation des chémo-récepteurs de la trigger-zone (233) qui, à son tour, excite le centre du vomissement.

L'effet global résulte de ces actions opposées.

b) L'action périphérique tout à fait indirecte, s'exercerait au niveau de l'estomac.

En effet, le spasme du pylore et l'augmentation

secondaire de la sécretion gastrique peuvent jouer un rôle accessoire dans l'importance et la fréquence des vomissements (74).

Enfin, pour certains auteurs (90), l'action émétisante des morphiniques serait en corrélation étroite avec une libération d'histamine.

ACTION SUR LE TRACTUS DIGESTIF

1) Action sur l'estomac : nous savons que chez l'homme et l'animal, la morphine à petites doses, provoque une importante contraction pylorique (168). Ce spasme s'accompagne d'une nette exagération du tonus gastrique : le péristaltisme de l'estomac est augmenté cependant que le temps d'évacuation est allongé.

2) Action sur l'intestin : Son mécanisme est certainement complexe (80). De nombreux éléments entrent en jeu qui, souvent, exercent des effets opposés. Pour Frommel (80), l'évolution de l'action directe des morphiniques sur la fibre intestinale se ferait en deux temps :

- dans un premier temps : stimulation de l'intestin de courte durée par un mécanisme cholinergique ; les analgésiques centraux provoqueraient sur l'intestin isolé une libération de cinq-hydroxytryptamine qui cor-

respondrait à l'augmentation du tonus (19), par contre, selon d'autres travaux les morphiniques posséderaient un effet dépresseur et bloqueraient l'action de la sérotonime (147).

- Dans un deuxième temps, apparaît un effet anticholinergique net, qui sur l'intestin, se manifeste par une diminution des mouvements péristaltiques. Cette action s'explique par une nette diminution de l'acetylcholine par l'intestin isolé (117) ou par l'organe stimulé électriquement (177).

- Outre les deux actions précédentes, les morphiniques auraient un effet identique à celle de la papavérine (80). Celui-ci, antagoniste de celui du chlorure de baryum, s'exercerait directement sur le muscle lisse de l'intestin.

- Par ailleurs, il est probable que les morphiniques exercent une influence directe sur le tractus digestif par l'intermédiaire d'une action nerveuse centrale (100). Mais les auteurs ne sont pas d'accord sur l'importance des manifestations périphériques de cette action. Le support vagal est invoqué par la plupart (154).

3) Action sur les sécrétions digestives :

Globalement, les morphiniques diminueraient la

sécrétion de sucs digestifs ; cet effet a été décrit pour le suc gastrique (96). Les sécrétions biliaires et pancréatiques étaient également déprimées (96).

ACTION SUR LES [illegible]

- Tous les analgésiques morphiniques provoquent une augmentation globale du tonus des voies biliaires (36). Cette action prédomine sur les fibres circulaires, en particulier elles du sphincter d'Oddi (36). Il est difficile de savoir si elle n'intervient pas, plus ou moins dans la diminution du flux biliaire (74) ; mais il est certain qu'elle aboutit à une augmentation importante des pressions dans les voies biliaires (111)

- Quant à la vésicule biliaire, elle serait hypotonique (36)

- Dans les canaux pancréatiques, les morphiniques provoqueraient une augmentation de pression (20) que l'on pourrait expliquer par un mécanisme passif de stase sanguine dans le pancréas.

[illegible]

a) chez l'animal : le Fentanyl a un effet dilatateur sur la pupille du chat et de la souris (82). (Chez

celle-ci comme nous le verrons, cette action spécifique permet un dosage de l'activité analgésique du produit).

b) chez l'homme : les morphiniques provoquent un myosis, il peut-être précédé par une mydriase éphémère (141). Le mécanisme de cette action est essentiellement central et nécessite l'intégrité du nerf optique.

- Dans les espèces, chez lesquelles se développent une mydriase, l'action porte préférentiellement sur le centre sympathique, qui commande une dilatation pupillaire, que ce centre soit directement excité par l'analgésique ou qu'il soit stimulé par l'intermédiaire de l'adrénaline libérée après administration du produit.

- La position des globes est en général peu modifiée. Toutefois, on a signalé l'apparition possible de nystagmus et de strabisme après injection de morphiniques.

- La pression intra-oculaire est, à doses thérapeutiques diminuée par les morphiniques. Les plus fortes doses ne provoquent d'hypertension intra-oculaire que dans le mesure où la dépression respiratoire entraine une augmentation parallèle de la PCO_2.

ACTION SUR LE SANG

Les morphiniques après une injection isolée ont peu d'effets sur les globules rouges (141). Chez le lapin, ils

accélèrent les processus de coagulation (152).

ACTION SUR L'APPAREIL URINAIRE

- Proportionnellement à la dose administrée, les morphiniques provoquent chez l'homme et l'animal une diminution globale de la diurèse qui est en grande partie explicable par une libération d'hormone anti-diurétique hypophysaire (240).

- Indépendemment de cette action centrale, les analgésiques peuvent induire une chute de la TA qui suffit à expliquer la diminution de la diurèse (195). En effet, la chute tensionnelle contribue à réduire le débit sanguin rénal, ce qui peut entrainer une diminution de la filtration glomérulaire. Le nombre de néphrons actifs est diminué (96) (205) par la libération de catécholamines que provoquent les analgésiques centraux (163). A très fortes doses, chez l'homme, les morphiniques produiraient une rétention hydrosodée (74).

- l'action des morphiniques sur la musculature lisse du tractus urinaire réside globalement en une stimulation qui entraine une augmentation du tonus de l'amplitude et de la fréquence des contractions des fibres circulaires (96) (205). Cette action se retrouve au niveau de l'uretère (96), du sphincter de la vessie (96)

du trigone (96) et semble être de nature cholinergique (96) (184).

Le volume global de la vessie est diminué (184).

ACTION SUR LE TRACTUS GENITAL FEMELLE

1) Les morphiniques diminuent le tonus et facilitent la distension de l'utérus (96). Ils relachent le col utérin, diminuent l'amplitude des contractions de la corne utérine isolée (179) ; à forte concentration, les contractions sont globalement abolies et l'extrait hypophysaire perd une grande partie de ses effets (179).

Sur l'utérus gravide, il semble admis qu'aux doses thérapeutiques, les morphiniques aient sur le travail un effet négligeable (96).

2) Par ailleurs, les morphiniques chez la femelle de tres nombreuses espèces, franchissent la barrière placentaire (4) (172) (159). Le placenta ne semble ni les filtrer, ni les fixer puisqu'on les retrouve chez le foetus sous formes libres et métabolisées dans les excreta (4). Le passage transplacentaire s'effectue en 2 minutes après injection intraveineuse à la mère et l'on retrouve dans le sang du foetus une proportion importante de l'analgésique (4). Son taux dans le cordon diminue plus lentement que dans le

sang maternel (35) ; mais l'évolution des deux concentrations se fait parallèlement (35). Ces substances exercent chez le foetus leurs actions habituelles et en particulier la dépression respiratoire (172).

3) Les effets tératogènes des morphiniques ne semblent pas avoir fait l'objet d'une étude systématique, toutefois la morphine et la péthidine en seraient dépourvues (9).

4) Les enfants nés de mères toxicomanes font après la naissance un syndrome de sevrage très net (244).

ACTION SUR LES GLANDES ENDOCRINES

1) Au niveau de l'hypophyse : une des actions les plus communément évoquées sur la post-hypophyse est l'augmentation de la secrétion d'hormone anti-diurétique (96). L'ensemble des sécrétions hypophysaires serait stimulé de la même façon (65). Certains travaux ont tenté de rapporter une partie du mécanisme d'action des morphiniques à la sécrétion d'ACTH mais il semble que celle-ci joue un faible rôle dans l'analgésie (251).

De plus, les morphiniques, sans augmenter la libération de vasopressine en potentialiseraient l'action (34). enfin, ils provoqueraient chez les femelles, une augmentation de F.S.H. et une diminution de L.H. (151)

2) Au niveau des surrénales :

Les morphiniques augmentent la sécrétion surrénalienne d'adrénaline (205) (74) (184). En effet, la surrénalectomie supprime l'hyperglycémie morphinique (205). Les morphiniques diminueraient la sécrétion des 17 cето-stéroïdes (184) et épuiseraient les stocks d'acide ascorbique au niveau des surrénales (89).

3) Au niveau de la thyroïde

Les morphiniques semblent diminuer la sécrétion d'hormone thyroïdienne ; cette action serait en relation avec la diminution de la secrétion hypophysaire de thyréostimuline (88).

4) Sur l'appareil génital :

Les morphiniques induiraient chez le mâle comme chez la femelle une diminution de la sécrétion de gonadostimulines (107) d'où :

- une régression du tissu de Leydig et des caractères sexuels secondaires chez l'homme (105) :

- Une stérilité accompagnée d'aménorrhée chez la femme (145)

Enfin les morphiniques diminuent de façon nette la lactation (166)

ACTIONS METABOLIQUES

1) Effets sur les hydrates de carbone :

- les morphiniques chez l'animal provoquent une augmentation nette de la glycémie. Toutefois, chez l'homme, aux doses thérapeutiques, ces modifications de la glycémie sont inexistantes ou négligeables (96). Le mécanisme en est complexe et fait intervenir la libération des catécholamines. L'origine de cette action métabolique serait centrale car l'administration par voie intraventriculaire est beaucoup plus efficace que par voie intraveineuse (15).

- Les analgésiques provoqueraient une stimulation des centres hypothalamiques (15) qui, à leur tour, seraient responsables d'une chasse de catécholamines surrénaliennes Cette dernière action rendrait compte (221) de la glycogénolyse hépatique et de l'hyperglycémie constatée après administration de morphiniques.

2) Effets sur le métabolisme de l'eau :

Les morphiniques possèdent un effet antidiurétique net qui a été décrit aussi bien chez l'homme que chez l'animal ; cette action est directement proportionnelle à la dose administrée (227). Son mécanisme semble reposer essentiellement sur une augmentation de la sécrétion hypophysaire

en hormones antidiurétiques (240) laquelle provoque une rétention d'eau et d'électrolytes (227).

3) Effets sur le métabolisme de base :

Chez l'homme, les analgésiques centraux entrainent :

- une dépression des centre thermorégulateurs (96)
- une diminution de l'activité musculaire (74)
- une déperdition thermique augmentée par vasodilatation (74).

L'ensemble de ces facteurs contribue à abaisser le métabolisme de base.

Le quotient respiratoire est diminué par les analgésiques centraux ; en effet la rétention de gaz carbonique, liée à l'élévation du seuil de sensibilité des centres respiratoires augmente, alors que la consommation d'oxygène diminue mais de façon moins importante (26).

4) Effets sur la consommation d'oxygène :

Les actions sont variables à cet égard :

- sur le tissu musculaire : in vitro, les morphiniques stimulent la consommation d'oxygène. Chez les animaux toxicomanogènes, la consommation d'oxygène par les cellules musculaires est également augmentée (124)

- sur le tissu cérébral au contraire, la consommation d'oxygène est diminuée in vitro, alors que cette

action est négligeable chez l'animal intoxiqué chronique (184).

- Chez l'homme, la consommation d'oxygène est diminuée au niveau du cerveau. Cette même action se retrouve sur la consommation de l'organisme entier (26).

5) Effets sur l'équilibre acido-basique :

Il va de soi que la dépression respiratoire due aux morphiniques entraine une rétention de gaz carbonique et un acidose respiratoire.

6) sur les autres métabolismes :

Les effets sont à peu près négligeables ; que ce soit sur les métabolismes protidiques, lipidiques ou minéraux (141) (74).

7) Effets sur les systèmes enzymatiques :

L'action anticholinestérasique prédomine (188). Les cholinestérases plasmatiques sont in vivo moins sensibles aux morphiniques que les cholinestérases tissulaires en particulier cérébrales (68).

ACTION SUR LA TEMPERATURE CENTRALE

Les morphiniques exercent une action complexe sur la température corporelle qui est la résultante de multiples

effets nerveux et métaboliques. Globalement, chez l'animal, il semble y avoir un effet biphasique (151) :

- à faibles doses : augmentation de la température centrale

- à doses plus fortes ; diminution nette de la température dans la plupart des espèces (Lapin-Cobaye-rat-chien-singe).

- Chez l'homme, à doses thérapeutiques, la température centrale est peu modifiée par les morphiniques (96) (184) (205). A fortes doses, comme chez l'animal, on peut voir une hypothermie (184). Cet effet sur la température corporelle serait du à une action directe sur les centres thermorégulateurs hypothalamiques (151) (240)

ACTION HISTAMINO-LIBERATRICE ET EFFETS ALLERGIQUES

Dès 1927, Lewis attribuait à une éventuelle libération d'histamine, un certain nombre de réactions telles, éruptions cutanées, dilatation artériolo-capillaire etc... observées après injection brutale, d'une solution concentrée de morphine. Cette hypothèse d'histamino-libération qui s'applique à la plupart des analgésiques centraux, fut confirmée plus tard (64) soit en mesurant le taux

plasmatique d'histamine (215), soit en évaluant la libération d'histamine sur des organes isolés (14).

En somme, les morphiniques sont histamino-libérateurs (66) et susceptibles de provoquer chez l'homme l'apparition de manifestations allergiques de nature et de gravité diverses suivant la voie d'administration.

METABOLISME ET CINETIQUE D'ACTION

Le métabolisme des morphiniques est mieux connu depuis ces dernières années grâce aux méthodes employant les isotopes et chromatographie.

1) Résorption :

Elle est effective par toutes les voies d'administration ; par voie parentérale (234) elle se produit en quelques minutes. Toutes les muqueuses (96) et en particulier celles du tractus digestif se laissent facilement franchir par les morphiniques (205). La résorption après administration intraveineuse est beaucoup plus rapide pour l'ensemble des analgésiques.

2) Diffusion :

Elle se fait par voie sanguine, mais les morphiniques se répartissent de façon diffuse (234) dans les tissus de l'organisme. Ils s'accumulent très rapidement dans les parenchymes et on en retrouve de fortes proportions dans la rate , le foie, le cerveau, le rein, le poumon et les muscles (2). La fraction fixée dans le cerveau est fonction de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ; c'est pourquoi la fixation cérébrale des analgésiques est plus importante chez le foetus (193). La

majeure partie de la fraction retrouvée dans le cerveau est fixée dans la matière grise essentiellement sous forme libre (28). Enfin le placenta n'est pas une barrière pour les analgésiques qui le franchissent rapidement (159).

3) Biotransformation :

Les transformations métaboliques des analgésiques morphiniques se font essentiellement au niveau du foie (234)

La seule opération de transformation dont on ait la certitude absolue dans la plupart des expèces animales est la glycurono-conjugaison (1). Elle aboutit à des dérivés beaucoup moins actifs que les formes libres et constitue un processus de détoxification (234).

4) Elimination :

Les morphiniques sont éliminés dans toutes les espèces principalement sous formes métabolisées, très peu sous forme libre (234).

Les analgésiques et leur métabolites sont en majeure partie éliminés dans les urines et les matières fécales (234) (74) (ces deux voies totalisent 85 % de la dose administrée).

- L'excrétion rénale est primordiale (28) (40 à 60 % de la dose administrée) et semble s'effectuer à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion au niveau

du tubule proximal (160). Elle intéresse les métabolites d'origine hépatique, mais le rein participe par lui-même à la dégradation des morphiniques (160). L'élimination urinaire, malgré tout, est lente. Ceci est dû en grande partie à la fuite rapide des analgésiques vers les parenchymes où ils se fixent ce qui diminue considérablement les taux circulants (234)

- l'élimination biliaire (28) et ultérieurement fécale représente 10 à 30 % de la dose administrée.

Certes, le métabolisme du Fentanyl est encore assez mal connu. Des travaux menés dans le laboratoire de recherche Janssen (220) ont montré que ce produit était métabolisé de façon importante par le Rat Wistar mâle, la déalkylation oxydative étant la voie majeure. Par ailleurs, dans les 24 premières heures après l'administration du produit la plus grande partie de la radioactivité fut excretée et s'est répartie de façon à peu près égale entre les fèces et les urines.

L'ensemble des aspects du métabolisme et de l'élimination des morphinomimétiques conditionne en grande partie la durée d'action des analgésiques centraux.

5) Rapidité et durée d'action du Fentanyl:

Une des caractéristiques du Fentanyl est la rapidité d'apparition et de disparition de son action (124)(43)

EFFETS ANALGESIQUES COMPARES CHEZ LA SOURIS

Méthode de la plaque chauffante (d'après Bouyard) (16)

:	: Fentanyl	: Morphine	: Péthidine :
:mg/kg en S.	: 0,05	: 10,7	: 23 :
: début	: 1 mn	: 15 mn	: 2 mn :
: maximum	: 4 mn	: 38 mn	: 15 mn :
: durée	: 17 mn	100 mn	: 47 mn :

La durée d'action serait inversement proportionelle à la puissance du produit analgésique (243).

PHENOMENES TOXIQUES ENGENDRES PAR LES MORPHINOMIMETIQUES

A - Sensibilité à l'égard de l'administration aiguë de morphiniques

Il faut distinguer l'intoxication aiguë qui survient après un surdosage en morphinomimétiques, de l'intoxication chronique qui pousse de nombreux auteurs à chercher un analgésique qui soit la plus puissant possible mais dénué

totalement d'effets toxicomagènes (214).

1) Intoxication aiguë : (toxicité aiguë)

Les surdosages en morphinomimétiques font apparaître une toxicité qui est essentiellement fonction de la dépression respiratoire (174). Progressivement déprimée, la respiration, aux doses très fortes, est totalement supprimée, et l'apnée provoque la mort dans un état d'anoxie aiguë qui entraine rapidement des lésions irréversibles cérébrales avec collapsus et arrêt cardiaque.

- Signes cliniques : la première phase, immédiatement après l'administration du produit est essentiellement marquée par un état d'excitation psychomotrice sans perte de conscience. Les vomissements, les troubles cardio-vasculaires avec extrasystoles accompagnent souvent une hyperesthésie et un état d'angoisse sans hallucination. Puis apparait la dépression respiratoire qui est le signe majeur du tableau clinique ; d'abord légèrement ralenti le rythme respiratoire évolue progressivement vers une bradypnée extrême, voire une apnée. Il en résulte une rétention de CO_2 avec acidose respiratoire croissante : l'hypoxie s'aggrave peu à peu et complique la bradycardie et l'hypotension. Ainsi s'établit un collapsus cardio-vasculaire important qui peut évoluer vers l'arrêt

cardiaque. La peau est mate, pâle et cyanique ; il y a un myosis très serré et la température rectale est abaissée ; ce tableau prend l'allure d'un coma profond avec collapsus cardio-vasculaire. Les signes d'excitation, en général peu marqués et d'éventuelles manifestations allergiques d'intensité variable peuvent compliquer le schéma précédent. Des manifestations convulsives peuvent apparaître, isolées ou sous la forme d'un véritable état de mal (184).

- Toxicité et effets sur le comportement :

Chez l'animal : Gardocki et Yelnoski ont pratiqué sur des souris des injections sous-cutanées de doses analgésiques et léthales de morphine et de Fentanyl.

Dans l'ensemble, ils ont retrouvé avec le Fentanyl les effets déjà connus de la morphine : augmentation de l'activité motrice spontanée, tournage en rond augmentation de la réactivité aux contacts, phénomène de Straub au niveau de la queue, mydriase, augmentation du tonus musculaire, dépression respiratoire et convulsions. L'intensité et la durée de ces effets sont fonction de la posologie. La durée des modifications du comportement avec le Fentanyl à raison de 1mg/kg est d'environ une heure ; mais avec les doses subléthales et léthales, cette durée est au miximum de quatre heures et inférieure à 16 heures.

S'il y a mort elle survient toujours dans les 24 heures qui suivent l'administration du Fentanyl. Dans la zone des doses léthales, Le pâlissement de la cornée et la dépression initiale suivie d'excitation sont observée avec le Fentanyl mais pas avec la morphine. Sur le chien (82), l'administration intra-musculaire de Fentanyl produit à toutes les doses (de plus en plus élevées) des effets semblables, nettement accentués lorsque la dose augmente. Dan les dix minutes consécutives, à l'administration de Fentanyl les signes suivant peuvent être mis en évidence :

- diminution de l'activité motrice, ataxie, diminution de la réactivité aux stimuli auditifs et douloureux, bradycardie, dépression respiratoire (quelquefois une bradypnée a été observée), salivation et défécation.

Toxicité aiguë : la mort induite par le Fentanyl sur la souris semble due à la dépression respiratoire (82). La DL_{50} calculée et les limites fiduciaires à 95 % pour le Fentanyl et la morphine après injection intraveineuse et après administration sous-cutanée sont représentées sur le tableau suivant :

TOXICITE AIGUE DU FENTANYL ET DE LA MORPHINE CHEZ LA SOURIS

(d'après Gardocki et Yelnoscki) (82)

	Nombre de doses	Nombre de doses	DL 50 (mg/kg)	DL 50 (mg/kg)	Coëfficient thérapeutique
ntanyl IV	6	60	11,2 (7,4-16,8)	-	-
SC	15	150	62 (27-142)	0,08 (0,045-0,142)	775
rphine IV	5	50	270 (221-311)	-	-
SC	10	100	470 (420-526)	15 (12-20)	31,3

Entre parenthèses : limites fiduciaires : 95 %

Coëfficient thérapeutique : $\frac{DL\ 50}{DE\ 50}$

Après administration, la DL 50 calculée (avec limites fiduciaires à 95 %) est de 62 mg/kg pour le Fentanyl et de 470 mg/kg pour la morphine.

Le coëfficient thérapeutique pour le Fentanyl après administration sous-cutanée est de 775 et le coëfficient est de 31,3 pour la morphine.

2) Intoxication chronique et Toxicomanie :

L'administration répétée d'un morphinique se caractérise par un tableau clinique où dominent quatre groupes de signes :

- l'état de besoin
- l'accoutumance
- l'assuétude physique et psychique
- la perte de sens moral

a) l'accoutumance peut se définir comme l'effacement progressif des effets d'une dose déterminée qui nécessite l'augmentation des doses suivantes pour obtenir le même effet. Il serait possible de provoquer l'accoutumance par l'administration d'une dose unique, importante, de morphinomimétique (29).

b) l'assuétude : est définie par l'asservissement obligatoire à la drogue qu'éprouve le sujet. Le désir de s'administrer le produit est d'autant plus fort que l'abstinence entraine un état de besoin qui est témoin de la dépendance physique.

Donc, à côté de la dépendance psychique se développe une dépendance physique dont l'aspect clinique le plus évident est réalisé par le syndrome de sevrage que l'on peut provoquer chez l'homme(128) et chez l'animal (236)

soit en arrêtant l'administration du morphinique, soit en administrant un antimorphinique.

Il a été signalé qu'une ou deux injections de morphinique pouvaient provoquer un état de dépendance physique (128).

c) Le syndrome de sevrage est constitué par deux phases successives : (157)

- d'abord tendance à la somnolence
- puis état grave d'agitation

L'intoxication chronique par les morphiniques provoque une accumulation de catécholamines dans le cerveau (102) et la surrénale (162) qui expliquerait les signes cliniques.

INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

De très nombreuses substances interfèrent avec l'action des morphiniques. En anesthésiologie, ces interactions, dont le rôle n''est pas toujours expliquable, apportent des arguments à la justification clinique de l'emploi d'un analgésique.

1) Les antimorphiniques :

Levallorphan, nalorphine, pentazocine, cyclazocine (83) sont doués d'un antagonisme à l'égard des morphiniques (136). Parallèlement à l'antagonisme sur la dépression

respiratoire (6), il se développe une action antimorphinique à l'égard de :

- l'analgésie (6), les signes EEG (174), les réflexes médullaires (241), les effets gastro-intestinaux et biliaires (99), les vomissements (99), l'hypotension artétielle (6), l'augmentation de pression du LCR (74), l'hypothermie (151) l'effet antidiurétique (174), l'hyperglycémie (17), la diminution de la consommation cérébrale d'oxygène provoqués par les morphiniques, sont inhibés par les antimorphiniques. Après intoxication par les morphiniques, les antimorphiniques sont suceptibles de provoquer un accident de sevrage (74). L'action antagoniste des antimorphiniques vis-à-vis du Fentanyl a été bien étudiée par certains auteurs :

Antagonistes du Fentanyl :

La dépression respiratoire causée par le Fentanyl est antagonisée de façon effective par la nalorphine, la naloxone ou le lévallorphan. La naloxone à 5 µg/kg est un antagoniste de la dépression respiratoire plus efficace que 150 µg/kg de nalorphine ou 20 µg/kg de lévallorphan. L'action analgésique du Fentanyl est également combattue par ses antagonistes. Mais des trois sus-nommés, c'est la nalorphine qui interfère le moins avec l'effet analgésique

du Fentanyl (73). D'une façon générale, l'efficacité de l'antagoniste semble être parallèle au degré de dépression respiratoire induite par l'analgésique utilisé.

Par ailleurs, les antagonistes tendent à neutraliser l'éventuelle baisse de la pression systolique produite par le Fentanyl mais ils n'ont qu'une action faible ou nulle sur la fréquence cardiaque (75).

Certains auteurs (191) (180) dont Yelnos Ki et Gardocki (82) confirment que la nalorphine combat efficacement et rapidement les effets dépresseurs du Fentanyl.

2) Agents modificateurs des actions du système nerveux autonome :

Les produits, dont l'action principale porte sur le fonctionnement du système nerveux autonome, interfèrent avec une telle fréquence sur l'action des analgésiques centraux que l'on a longtemps pensé pouvoir établir une théorie du mécanisme d'action des analgésiques au travers de leurs actions réciproques avec les médiateurs classiques du système nerveux autonome.

a) substance adrénergique : il semble exister une potentialisation de l'effet analgésique des morphiniques après administration d'adrénaline (74) (201). De la même façon il semble exister une synergie entre les morphiniques

d'une part et d'autre part :

- la dioxyéphédrine (27)
- la trypatamine (201)
- l'amphétamine (63)

b) substances adrénolytiques ; les dérivés de l'ergot de seigle qui, par eux-mêmes ont des actions variables sur la perception douloureuse, augmentent l'action analgésique des morphiniques (37) (Il en est de même pour le Priscol et la dibénamine).

Par ailleurs, les alcoloïdes de l'ergot de seigle augmentent l'hyperglycémie morphinique (178).

C) substances cholinergiques : la néostigmine augmente de façon constante l'action analgésique des morphiniques (80). L'ésérine a les mêmes effets. Par ailleurs, la néostigmine potentialise l'action des morphiniques sur la pupille et sur le tonus musculaire en renforçant la myosis (184) et l'hypertonie (248) ; de plus, les anticholinestérasiques (ésérine) et la prostigmine renforcent l'effet excitant des morphiniques sur la musculature lisse de l'intestin en provoquant une contraction nette (203)

d) substances parasympatholytiques : l'atropine diminue l'action analgésique des morphiniques (80). Cet antago-

nisme est modéré ; il serait plus intense pour scopolamine et hyosciamine.

En outre, l'atropine antagonise efficacement les éventuels troubles du rythme cardiaque et la bradycardie engendrée par les morphiniques (82) (200) (243).

Au niveau de la musculature intestinale, l'atropine antagonise partiellement l'action excitante des morphiniques (222) ; de même elle atténue l'action stimulante sur la musculature des voies urinaires (96).

Enfin les parasymptholytiques antogonisent l'action myotique des morphiniques et augmenteraient nettement l'importance et le nombre des accidents hypotensifs provoqués par les analgésiques. (127)

3 Les neuroleptiques et les tranquillisants :

a) Les neuroleptiques associés aux morphinomimétiques ont une action à l'égard de l'analgésie très différemment estimée. Certains augmentent l'analgésie sans qu'il soit possible de dire s'il s'agit d'une synergie ou d'une potentialisation. Agissent de la sorte :

- parmi les butyrophénomes : l'halopéridol et le déhydrobenzpéridol.

D'autres, à l'opposé, diminuent nettement l'action des morphiniques : la prochlorpémazine, la triflupérazine

et la trifluprométazine. L'action des morphiniques serait également diminuée par la prométhazine alors qu'elle est augmentée par le diazépam.

b) A l'égard de la dépression respiratoire des morphiniques, les neuroleptiques ont très probablement une action mais celle-ci est très diversement appréciée : pour les uns, la dépression respiratoire est augmentée soit en durée soit en intensité. Pour d'autres, quelques neuroleptiques manifestent un tel antagonisme à l'égard de la dépression respiratoire que l'on a pu parler d'un effet "nalorphine like" en particulier pour le Dropéridol (76) (242).

c) A l'égard des vomissements, les neuroleptiques possèdent en général une puissante action antiapomorphine qui semble extrêmement intense pour les dérivés butyrophénoniques : halépéridol, dehydrobenzpéridol, haloanisone (121). Chez l'homme ces substances diminuent de façon importante les vomissements induits par les morphiniques (197) et s'opposent aux nausées (207).

d) L'association neuroleptique-morphinique aboutit au cumul des effets hypotenseurs de chacun des produits qui se manifeste par un accroissement de la dépression tensionnelle en durée ou en intensité (21) (il faut savoir que :

les anesthésiques généraux, quand ils sont administrés avec l'association d'un neuroleptique et d'un analgésique morphinique, augmentent de façon considérable, les effets tensionnels de l'association (48). Au total, les neuroleptiques accroissent nettement le risque d'accidents hypotensifs provoqués par les analgésiques (60).

e) les neuroleptiques s'opposent à l'hypertonie provoquée par les analgésiques centraux sur le sphincter d'Oddi (21) et à l'action bronchique des morphiniques (21)

4) les hypnotiques et les anesthésiques généraux :

Les barbituriques augmentent la dépression respiratoire d'origine centrale due aux morphiniques (45) : il s'agit d'une potentialisation croisée de leurs effets dépresseurs centraux (101) concernant surtout le sommeil et l'analgésie. (45)

La dépression circulatoire induite par les analgésiques est potentialisée par les barbituriques (101).

Le thiopental serait susceptible d'abolir l'action hypertonique des morphiniques (27) ; il faut noter, qu'il diminue également, voire empêche la dégradation des analgésiques centraux par le foie (187) et que les barbituriques inhibent l'hyperglycémie morphinique (184).

Des effets cardio-respiratoires à peu près identiques ont été décrits pour les associations aux morphiniques

de :

- anesthésiques généraux injectables : hydroxydione (126), chloralose (92).

- anesthésiques généraux gazeux et volatils : protoxyde d'azote (7), éther (92), cyclopropane (61).

Habituellement, les morphiniques favorisent nettement l'apparition de troubles du rythme cardiaque quand ils sont associés aux anesthésiques volatils. Or, le Fentanyl semble capable de s'opposer aux arythmies expérimentales provoquées par l'halothane. Cette action est encore plus nette quand le Fentanyl est associé au Dropéridol (170).

5) les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase :

L'association des I.M.A.O. aux morphiniques peut induire des accidents graves tels que : perte de conscience prolongée, hypertension brutale, hyperthermie, tachycardie, agitation, mydriase, sueurs profuses etc... réalisant un syndrome impressionnant d'évolution lente soit vers la guérison, soit vers la mort le plus souvent (les morphiniques libéreraient brutalement le stock de catécholamines accumulées dans l'organisme, en particulier dans le cerveau). Cet accident est bien connu après l'emploi de péthidine. Cependant Shepard (200) rapporte un accident identique apparu après le Fentanyl.

6) les anesthésiques locaux :

d'une façon générale, les morphiniques potentialisent l'action des anesthésiques locaux (110).

7) les stimulants centraux :

Les analeptiques respiratoires non spécifiques (10) (Pentetrazol, nicethamide, aminophylline, lobéline, camphre et dérivés) inhibent la dépression respiratoire due aux morphiniques (96). Cet antagonisme partiel à l'égard des analgésiques centraux n'est pas spécifique et reste de courte durée (113).

Par ailleurs, les morphiniques favorisent l'apparition de crises convulsives après administration de strychnine, de picrotoxine, de pentetrazol (167) et renforcent l'action convulsivante de la cocaïne, de la coramine et de la caféïne (167). En outre , le pentétrazole abolirait l'hypertonie induite par les morphiniques (27)

8) Association diverses :

- le taux de Calcium intracisternal en s'élevant s'oppose à l'analgésie morphinique et les chélateurs du calcium augmentent donc l'analgésie (213)
- Associés aux morphiniques, l'ACTH et la cortisone diminuent l'action analgésique (245) (cette action antianalgésique s'expliquerait par les modifications de la

répartition ionique entre le potassium et le calcium par ces produits).

- Les hallucinogènes tels le L.S.D. ou la mescaline tantôt augmentent (201), tantôt diminuent l'analgésie des morphiniques.

- La D. Tubocurarine et la nicotine augmentent l'action des analgésiquescentraux (94)

- les curares d'une façon générale, s'opposent efficacement à l'hypertonie musculaire provoquée par les morphinomimétiques (242) (44)

- les spasmolytiques enfin (nitrite d'amyle-théophylline) (96) diminuent le tonus des voies biliaire et antagonisent l'action contracturante des morphiniques sur le Sphincter d'Oddi.

CHAPITRE IV

Analyse critique des propriétés du Fentan

ANALYSE CRITIQUE DES PROPRIETES DU FENTANYL

- ACTION ANALGESIQUE-

L'extrême puissance analgésique du Fentanyl est incontestable. Certains auteurs attribuent à ce produit les doses équianalgésiques suivantes :

- 50 à 100 fois moindres que pour la morphine (42) (65) (46)

- 700 à 1 000 fois moindres que pour la péthidine (55) (175)

Le Fentanyl produit une analgésie d'excellente qualité car il abolit à la fois la perception douloureuse et les réactions réflexes que celle-ci peut engendrer ; Janssen et coll. (124) ont montré que de très faibles doses de Fentanyl sont capables chez le rat, de prolonger le temps de réaction au cours du réflexe typique de retrait de la queue, quand l'extrémité de celle-ci est immergée dans l'eau à 55° C. La possibilité de prédire, les effets clini-

ques des analgésiques a été envisagée d'après les résultats de cette méthode sélective (étude des paramètres temps/ action). A ce propos, le Fentanyl s'est révélé le produit le plus actif de tous les morphiniques (400 fois plus puissant que la morphine (124).

Pour Mundeleer, le Fentanyl diminue en outre, nettement les réactions neuro-végétatives que provoque la douleur et cette action prend toute sa valeur en anesthésiologie (173).

- ACTION PSYCHO-MOTRICE -

L'éventuel effet "épileptogène" du Fentanyl n'est p infirmé par Deligné et coll. (49) : en effet, aux doses habituelles, ce produit donnerait une nette tendance à la synchronisation du tracé EEG tandis qu'à fortes doses, il y aurait apparition de traces épileptiformes dont le développement resterait fonction de l'espèce animale et de la sensibilité individuelle (Viars, 49).

Certes, les phénomènes de dépression cérébrale seraient peut être en rapport avec un déficit de la circulation cérébrale sans qu'on puisse l'affirmer faute de mesure simultanées de débit cardiaque et cérébral. Néanmoins, tout EEG pathologique induit par cet analgésique serait accompa-

gné d'une dépression circulatoire périphérique (De Castro, 49).

Il semble qu'aux doses thérapeutiques, le Fentanyl soit capable de provoquer également chez l'homme des crises d'épilepsie (78), ce qui confirmerait l'action prédisposante à l'épilepsie-réflexe déjà décrite chez l'animal (167).

En cours d'anesthésie, on peut dire (44) que la "vigilance" nettement déprimée lors de l'induction retrouve très rapidement son niveau normal et qu'il existe une tendance à la synchronisation des activités corticales après administration de fortes doses de Fentanyl. En outre, sur les tracés EEG, le Fentanyl supprimerait la désynchronisation provoquée par un stimulus douloureux alors que les réactions d'éveil après stimulus tactile seraient conservées (253).

Certains auteurs (49) supposent que le Fentanyl possède une action excitante des structures corticales par l'intermédiaire du système réticulé.

Par ailleurs, Winckler (243) pense que le Fentanyl élève le seuil de la sensibilité à la douleur par action hypothalamique et crée une indifférence à la perception douloureuse par action corticale.

Effet hypnotique et sédatif psycho-moteur :

- En effet, le Fentanyl comme la plupart des morphinomimétiques, est susceptible : soit de produire des effets sédatifs, voire hypnogènes prononcés (action très rare selon De Castro, 49) soit au contraire parfois, de provoquer l'apparition d'un état dysphorique s'accompagnant souvent d'angoisse, d'agitation et d'excitation psychomotrice. Viars (49)) attribue donc à ce produit sur le plan clinique une action hypnotique inconstante mais malheureusement imprévisible.

- Le Fentanyl serait un sédatif psycho-moteur, car, en plus d'une profonde analgésie, il produit chez le patien un état de semi-inconscience, d'indifférence à l'environnement et de sédation motrice (Corssen (33) ; Holderness (106)). Une à trois minutes après injection intra veineuse du produit, alors qu'il est encore capable d'exécuter un ordre verbal, le sujet fait preuve, d'un détachement mental complet vis à vis de l'entourage et demeure immobile. Cette sédation psychomotrice avec somnolence, qui s'étend jusque dans la période post-opératoire, est très appréciée du malade (106) à qui elle permet de supporter une sonde d'aspiration gastrique ou une sonde vésicale et souvent une

incision douloureuse.

- ACTION SUR LA RESPIRATION -

Chez l'homme, l'effet dépresseur respiratoire du Fentanyl est patent.

- Downes et coll. (55) ont déterminé, l'action du Fentanyl sur la ventilation minute, le volume courant et la fréquence respiratoire sous une tension alvéolaire contrôlée de CO_2 de 46 mm de mercure, chez des adultes normaux, à intervalles réguliers, pendant une période de 4 heures. De tous les morphinomimétiques pour des doses équianalgésiques, c'est le Fentanyl qui donne le plus vite le maximum de dépression respiratoire ainsi que le retour le plus rapide aux valeurs de contrôle.

- Finch (65), De Kornfeld (46) quant à eux, pensent qu'à doses équiactives, le Fentanyl intra-musculaire a sensiblement le même effet dépresseur respiratoire que les autres morphinomimétiques. On a constaté après administration intraveineuse de Fentanyl à la dose de 1,5 µg/kg, que le volume courant ne diminue que pendant des périodes relativement courtes (1 à 2 mn) ; habituellement, il augmente par rapport aux valeurs de départ tandis que, la dépression maximale de la fréquence respiratoire se produit 10 minutes après l'injection. Donc, en raison de l'augmentation com-

pensatrice du volume courant, la dépression maximale de la ventilation minute se produit au bout de 3 minutes (75).

- Pour certains auteurs (200) (243), le Fentanyl déprime effectivement le centre respiratoire en augmentant son seuil de sensibilité au CO_2. Cette dépression serait proportionnelle à la quantité de drogue injectée (180). Winckler (243) pense que la bradypnée engendrée par le Fentanyl, même à faible dose, serait le reflet fidèle d'une bonne analgésie.

- A très fortes doses (30 à 40 µg/kg) chez l'adulte, le Fentanyl provoque une très forte dépression respiratoire qui se manifeste rapidement sous la forme d'une apnée constante (De Castro, 44). Cette apnée dûment constatée (120), d'origine centrale, est un effet secondaire très important par ses caractères particuliers. Déjà en 1957, Deligné (49) avait baptisé "oubli de respirer" l'apnée due aux fortes doses de morphinomimétiques, pour souligner la conservation de la conscience et indiquer qu'il s'agissait d'une dépression bulbaire prédominante par rapport à la dépression corticale.

Quelle qu'en soit l'origine (peut être hypobulbaire, voire hypothalamique selon Roquebert (49)) elle peut être mise

à profit pour adapter le malade à un respirateur artificiel. En pratique, les sujets conscients en apnée, ont la possibilité de respirer à la demande sur ordre verbal ou sur un signal ou stimulus quelconque convenu à l'avance (49). Néanmoins, De Castro (49) souligne que les stimulations pour être efficaces doivent être variées, car une stimulation monotone épuise rapidement ses effets.

- En outre, en post-opératoire après utilisation de Fentanyl, la stabilité des gaz du sang, du pH et du taux des bicarbonates, indiquent que la ventilation est satisfaisante (186) ; Gemperlé (85) n'a pas constaté d'hypoxie pendant la période post-opératoire. Ces faits attestent la brièveté de l'effet dépresseur respiratoire (retour complet et rapide à la respiration spontanée à la fin de l'opération (175).

- Par ailleurs, l'effet bronchoconstricteur du Fentanyl a été mis en doute par certains auteurs. En effet, chez l'homme, il n'a pas été trouvé de modification statistiquement significative lors de l'étude pléthysmographique des résistances des voies aériennes ; ces constatations (12) portent sur 33 volontaires de 22 à 71 ans présentant soit une fonction pulmonaire normale, soit des affections bronchospasmogènes ; tous les sujets ont été contrôlés avant,

cinq et trente minutes après l'injection intraveineuse de 2,5 γ/kg de Fentanyl. Par conséquent, à cette posologie, le Fentanyl n'entraine pas de bronchospasme (12).

- Au niveau de l'arbre trachéo-bronchique, le Fentanyl a une action tussiplégique (49) très bénéfique car il permet, en évitant toux et bucking, d'assurer la tolérance de la sonde endo-trachéale pendant l'anesthésie.

- ACTION CARDIO-VASCULAIRE -

Chez l'homme, l'effet dépresseur cardio-vasculaire du Fentanyl invoqué par certains auteurs se traduit par :

- une diminution de la fréquence du pouls (Swerdlow (211) Dobkin et coll. (51).

- une baisse de la pression systolique d'environ 10 à 20 % (75).

En fait, il semble que, même après administration intraveineuse, le pouvoir hypotenseur soit assez faible, et n'ait pas d'incidence marquante sur l'anesthésie (82). De plus, la bradycardie serait facilement supprimée par l'atropine (200) (243).

Selon Winckler (243) aux doses utilisées habituellement, l'action cardio-vasculaire est pratiquement nulle ; néanmoins, cet auteur a observé des troubles du rythme à type

de bradycardie sinusale imputable à l'action centrale parasympathomimétique.

- Pour De Castro et Viars (44), la dépression cardio-vasculaire, si elle apparait, se révèle peu importante et de courte durée, traduite par une bradycardie sinusale, parfois accompagnée de quelques extrasystoles avec une légère tendance à l'hypotension artérielle.

D'autres auteurs (Dobkin et coll., (52)) confirment la stabilité cardio-vasculaire remarquable de l'anesthésie au Fentanyl associé à du Dropéridol ; au cours de leur étude portant sur 5 000 patients, ils ont rapporté une évolution en deux étapes consécutives (18) :

1) courte période de stabilisation pendant l'induction : une vasodilatation périphérique modérée provoque une lègère chute de la pression sanguine et une augmentation discrète de la circulation périphérique.

2) une stabilité cardio-vasculaire ensuite : il n'apparait pas de vasoconstriction, ce qui veut dire que les résistances périphériques basses assurent une bonne fonction cardiaque ; l'espace intra-vasculaire reste constant et, à moins d'une modification du volume circulant, le rythme cardiaque et les pressions systolo-diastoliques demeurent

stables.

Par conséquent, la stabilité cardio-vasculaire est remarquable (175) pendant toute la durée d'action de l'association sus-mentionnée (106) et elle s'étend à la période post-opératoire immédiate (8). Elle serait due à une inhibition de la perception douloureuse par le Fentanyl (106) dont l'action analgésique puissante abolit tous les réflexes circulatoires susceptibles d'être engendrés par la douleur (tachycardie, hypertension et cyanose). Corssen (32) affirme que la réactivité spontanée, signe d'une analgésie insuffisante pendant l'acte chirurgical, disparait par simple administration de petites doses de Fentanyl.

Certains auteurs prétendent que le Fentanyl n'aurait aucun effet dépresseur sur le coeur (18). Ces faits ont été confirmés par les travaux de Kreuscher (140) et de Zauder et coll. (252) après mesure du débit cardiaque et d'autres paramètres hémodynamiques.

Action sur le débit sanguin cérébral : expérimentalement, chez l'animal endormi, le Fentanyl abaisse le débit cérébral ; à l'inverse, chez l'homme, une augmentation du débit cérébral a été enregistrée après administration d'Innovar (Fentanyl + Dropéridol) (55). Il est probable que l'intervention du neuroplégique place cette observation dans un contexte différent.

- ACTION SUR LE TONUS MUSCULAIRE -

Un degré certain d'hypertonie est imputable au Fentanyl. Pour Viars (49), l'hypertonie musculaire ne semble pas l'expression d'un phénomène de nature extra-pyramidale, comme le pensent quelques auteurs (23). Les modifications du tonus paraissent liées à une libération des réflexes médullaires.

En pratique, il faut savoir que l'hypertonie avec diminution éventuelle de la compliance thoracique cède après administration de curare (242). Il faut néanmoins retenir que le Fentanyl, à très fortes doses, provoque une rigidité musculaire très accusée (44).

- ACTION EMETISANTE -

a) chez l'animal : le Fentanyl serait dépourvu d'effet émétisant sur le chien (82) (219).

b) chez l'homme : Pour Viars (49), le Fentanyl, comme tous les morphinomimétiques, aurait une action émétisante à laquelle certaines substances s'opposent efficacement, alors que d'autres peuvent au contraire la potentialiser.

Par contre, De Castro et Viars (44) reconnaissent qu'après administration de très fortes doses de Fentanyl, les vomissements sont exceptionnels.

- ACTION SUR L'INTESTIN ET LES VOIES BILIAIRES -

a) Chez l'homme : Pour Bergmann (13) la motilité intestinale n'est pas inhibée par le Fentanyl pendant ou après l'anesthésie ; au contraire, le péristaltisme serait souvent augmenté.

b) Chez l'animal : Selon Roquebert et coll. (191), le Fentanyl provoque une augmentation de la motricité intestinale chez le chien et a une action contracturante sur le sphincter d'Oddi car en injection intraveineuse, il entraine un ralentissement ou un arrêt du débit de perfusion (flux biliaire). Cette action peut aboutir à une augmentation importante des pressions dans les voies biliaires (56) et se traduire cliniquement sous forme de crises de coliques hépatiques (96).

- ACTION SUR L'OEIL -

Chez l'homme, le Fentanyl provoque toujours l'apparition d'un myosis punctiforme (49) dont l'évolution est parallèle au développement de l'analgésie. Cet effet sur

la pupille peut, entre autres, être considéré comme un élément important de surveillance (44).

- ACTION SUR LE REIN ET LES VOIES URINAIRES -

Chez la souris en surcharge hydrique, le Fentanyl entraine une réponse antidiurétique fonction de la dose administrée (114). Chez l'homme normal, il affecte peu la fonction rénale, la diminution du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire s'avérant minimes (98) ; il est vrai que le Fentanyl cause peu ou pas de dépression hémodynamique au niveau du rein.

Selon Richter (186), le Fentanyl n'entraine pas de troubles électrolytiques.

Au niveau des voies urinaires, l'ensemble des phénomènes de stimulation sur la musculature lisse peut aboutir à une pollakiurie, voire à une rétention, renforcée par la diminution de perception des stimuli d'origine vésicale (96) (184). Ainsi s'expliqueraient les rétentions d'urine motivant d'éventuels sondages après administration de morphiniques.

- ACTION SUR LE FOIE -

Les travaux de Tornetta n'ont pas mis en évidence

d'hépatoxicité (217) (218). Cette notion est confirmée par Dobkin et coll. (52) ; le Fentanyl n'affecte pas la fonction hépatique explorée globalement.

- ACTION SUR LE TRACTUS GENITAL FEMININ -

Aux doses thérapeutiques, les morphinomimétiques ont un effet négligeable sur le travail (96) ; néanmoins, vu l'importance de la dépression centrale due au Fentanyl, il est concevable qu'un tel produit empêche la parturiente de fournir les efforts volontaires destinés à accélérer l'accouchement (205).

Par ailleurs, en raison du passage transplacentaire, il faut tenir compte non seulement de la dose de Fentanyl administrée, mais aussi du délai séparant l'injection de la fin présumée du travail. Des traces de morphinique sont retrouvées chez le foetus longtemps après administration du produit à la mère ; pour cette raison, l'emploi d'un analgésique central (ex : fentanyl) est contre-indiqué dans les quatre heures qui précèdent la naissance (172). Le non respect de ce délai est responsable de dépressions respiratoires nécessitant souvent une réanimation obstétricale et influant sur l'augmentation de la mortalité néo-natale imputable aux analgésiques (172).

- ACTION HISTAMINO-LIBERATRICE ET EFFETS ALLERGIQUES -

Le Fentanyl est, pour Roquebert, (49) histaminolibérateur au même titre que la plupart des analgésiques. Cette action serait à l'origine d'éventuels effets bronchoconstricteurs (49) et d'hypotension par vasodilatation.

Chez les sujets sensibilisés, on pourrait même voir apparaître :

- des manifestations cutanées et muqueuses (érythème, réactions urticariennes, oedème du visage pouvant s'étendre à la luette et à la glotte.)

- des accidents respiratoires allant de la simple gène avec dyspnée asthmatiforme, à la crise d'asthme grave (169).

- des accidents cardio-vasculaires susceptibles, à l'extrême, de revêtir l'allure d'un collapsus mortel (202).

L'apparition de tels accidents suit en général de peu l'administration du produit ; et prend une allure brutale si l'injection a été intraveineuse.

- ACTION SUR LA CONSOMMATION D'OXYGENE -

Gemperlé (86) et Bouyard (16), au terme de leurs travaux, affirment que le Fentanyl diminue nettement la consommation d'oxygène.

- RAPIDITE ET DUREE D'ACTION -

Le Fentanyl a une action maximale d'installation rapide et de courte durée avec néanmoins un effet analgésique suffisamment prolongé (rémanence), mais la fugacité de ses effets (242) assure un réveil extrèmement rapide après l'anesthésie.(153). Selon De Castro (42), une dose intraveineuse de Fentanyl provoque une analgésie presque immédiate qui atteint son niveau le plus élevé vers la 2e-3e minute ; toutefois une action analgésique adéquate persiste 20 à 30 minutes après la première injection. Bien que l'analgésie chirurgicale induite par le Fentanyl soit de courte durée, il subsiste pendant la période post-opératoire précoce, un effet rémanent tel que pour Corssen (32), il est rarement utile de reitérer avant six à huit heures l'administration de drogue analgésique.

- TOXICITE -

La toxicité des morphiniques revêt un double aspect d'une importance qui justifie l'inscription de ces produits au tableau B.

Il faut distinguer l'intoxication aigue par surdosage en morphinomimétique (donc toxicité essentiellement fonction de la dépression respiratoire) de l'intoxication

chronique qui incite les chercheurs à trouver des analgésiques à la fois très puissants et dénués d'effets toxicomanogènes.

Index thérapeutique

Pour De Castro (43), parmi tous les analgésiques majeurs, du point de vue de la marge de sécurité, le Fentanyl est de loin le produit le plus favorable. En effet, il est attribué au Fentanyl un index thérapeutique de 46 :

$$\frac{DL\ 50}{DE\ 50}\ m\ p\ k\ I.V.\ Rat = 46$$

(Marge de sécurité entre la dose efficace et la dose toxique)

Pour De Castro et Viars (44), le pouvoir toxicomanogène du Fentanyl serait très important. Mais, compte-tenu des conditions d'utilisation de ce produit, cet effet néfaste présente peu ou pas d'inconvénients en milieu hospitalier.

Néanmoins, devant une suspicion d'intoxication aigue, une épreuve thérapeutique peut être tentée par l'administration d'un antimorphinique (74). Celui-ci, en cas de surdosage morphinique, provoque une brutale augmentation de la fonction respiratoire qui est pathognomonique.

- INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES -

1) avec les antimorphiniques

Il serait souhaitable que l'emploi simultané d'un morphinique et de son antagoniste permette de conserver seulement l'effet analgésique en supprimant les actions secondaires génantes du morphinique (59). Or, la nalorphine et le lévallorphan ont une durée d'action beaucoup plus courte que les morphiniques (95).

Il faut noter d'autre part que :

- si on augmente la dose relative d'antimorphinique associée à une dose fixe de morphinique, l'analgésie diminu parallèlement à la dépression respiratoire (250).

- les antimorphiniques respectent d'autant plus l'analgésie qu'ils sont des antagonistes plus puissants de la dépression respiratoire, c'est-à-dire que leur dose utile est plus faible (74).

En fait, pour qu'une action antagoniste préférentielle sur les effets secondaires se manifeste pleinement, il faut administrer l'antimorphinique avant le morphinique (61). Cependant, l'administration préventive ou curative d'antimorphinique, à doses trop fortes, altère également l'analgésie et oblige à employer d'énormes doses d'analgésiques pour faire réapparaitre l'inhibition des phénomènes douloureux (38).

En outre, l'action sélective des antimorphiniques apparait plus nettement par voie intraveineuse que par les autres voies d'administration (71).

Non seulement, l'adjonction d'un antimorphinique à un morphinique supprime progressivement les effets dépresseurs centraux du dernier, mais cette action peut aller jusqu'au réveil brutal du sujet anesthésié ; autant une telle neutralisation a de l'intérêt en fin d'intervention autant elle est à redouter en cours d'intervention (Viars et Gaveau).

L'association morphinique-antimorphinique est à l'origine de perturbations importantes du comportement spontané (237). Les antagonistes ne s'opposent jamais parfaitement à la dépression respiratoire des morphiniques ; leur faible durée d'action risque en outre de laisser réapparaitre ultérieurement cette dépression (158). Une telle éventualité est très grave en fin d'anesthésie. Toutefois, comme les antimorphiniques sont plus efficaces à faible dose (59), ils sont capables aux basses posologies de diminuer nettement la dépression respiratoire sans réduire le niveau d'analgésie.

A doses plus élevées, ils inhibent progressivement

l'analgésie (41). Une dépression respiratoire due aux effets propres de la nalorphine peut apparaitre à son tour cependant que, les uns après les autres, se manifestent les effets secondaires des antimorphiniques (41).

De facon très générale l'action de l'antagoniste est d'autant plus grande que le morphinique dont il dérive, est un analgésique plus puissant (74).

2) avec les neuroleptiques

Des résultats parfois contradictoires ont été obtenus par l'association neuroleptique-morphinique. En effet, les phénothiazines semblent avoir une action biphasique à l'égard de l'analgésie morphinique : d'abord elles l'antagonisent, ensuite elles l'augmentent. Ceci trouve une confirmation clinique dans la diminution des doses d'analgésiques nécessitées en période post-opératoire lorsque des neuroleptiques ont été administrés avant l'intervention (74).

Les interférences rapportées entre neuroleptiques et analgésiques ont été à l'origine d'une technique anesthésique "la neuroleptanalgésie". En effet, l'administration simultanée des deux substances a été proposée (112) dans le but d'associer à l'analgésie du morphinomimétique, l'action dépressive diffuse du neuroleptique sur l'ensemble

du système nerveux central et du système nerveux autonome. Cette association produit pour les uns, un état de protection (57) complexe contre l'agression chirurgicale, pour les autres un syndrome clinique décrit par De Castro et Mundeleer, comme un état de "minéralisation" (39). Pendant la période opératoire, certains auteurs préfèrent les neuroleptiques de la famille des butyrophénones en raison de leur action plus courte et moins prononcée sur le système cardio-vasculaire (142).

C'est pourquoi le Déhydrobenzpéridol jouit d'une grande faveur (8) (217) dans cette technique, quand l'analgésie est confiée au Fentanyl. L'intérêt d'une telle association réside moins dans la potentialisation de l'effet analgésique (249) que dans l'action antiémétisante (146).

Si l'action protectrice du dehydrobenzpéridol vis à vis du choc expérimental et clinique (121) justifie l'emploi systématique de ce produit, la dépression cardio-vasculaire dont il est responsable chez l'homme par voie intraveineuse suscite des réticences à un tel emploi.

En effet, le neuroleptique confère à l'association Fentanyl-déhydrobenzpéridol une action adrénolytique alpha (87) ; celle-ci explique en grande partie les modifications cardio-vasculaires observées essentiellement à l'induction

de la neuroleptanalgésie et atténue considérablement les variations tensionnelles couramment engendrées par les stimuli douloureux (30).

En somme si cette association diminue la réactivité neuro-végétative, c'est par blocage des récepteurs α du système sympathique (84).

3) avec les hypnotiques :

Chez l'homme, lorsque l'analgésique est administré en association avec un neuroleptique, quelques milligrammes de Thiopental suffisent pour provoquer une apnée de longue durée (Viars et Gaveau). Cette interaction, dont la durée peut atteindre plusieurs heures, explique les dépressions respiratoires observées tardivement et doit faire craindre la potentialisation des analgésiques par les barbituriques (206).

4) avec les I.M.A.O.

Par prudence, les morphiniques ne devraient jamais être utilisés chez l'homme dans les semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par les I.M.A.O. en raison de l'interférence entre ces deux produits. En effet, des accidents graves peuvent survenir lors de l'injection de morphinique dans les 21 jours consécutifs à l'arrêt du traitement par les I.M.A.O. (125)

PRINCIPALES ACTIONS SECONDAIRES

DU FENTANYL COMPARE A LA MORPHINE

(d'après Viars 224, page 245)

	MORPHINE	FENTANYL
Toxicomanie	+ +	+
Dépression respiratoire	+ +	+ + +
Dépression cardio-vasculaire	+	+
Dépression centrale	+ +	+
Effet hypnotique	+ +	+
Effet excitant central	+	+
Effet épileptogène	-	+
Vomissements	+ +	+ +
Hypertonie musculaire	-	+ +
Myosis	+	+ +
Action parasympathomimétique	+	+ +
Action gastro-intestinale	+ +	+
Hypertonie biliaire	+	+
Passage placentaire	+	+
Accidents allergiques	+ +	-
Accidents avec I.M.A.O.	?	+ -

ETUDE COMPAREE DE L'UTILISATION

DE LA MORPHINE ET DU FENTANYL

(d'après Viars 224, page 245)

	MORPHINE	FENTANYL
en prémédication	+	-
en per-opératoire	±	+++
en post-opératoire	+	±

CHAPITRE V

Notre expérience

NOTRE EXPERIENCE(182)

En présentant deux brèves séries d'anesthésie en chirurgie orthopédique, il n'est pas de notre propos d'apporter des éléments nouveaux sur les propriétés du Fentanyl qui, comme nous l'avons vu, ont été étudiées par de nombreux auteurs et sont désormais assez bien connues.

En associant ce morphinomimétique au Thiopental et au Dehydrobenzpéridol dans des conditions rigoureuses, nous avons voulu essayer de faire la part du rôle joué dans l'anesthésie générale par l'analgésie et par une éventuelle protection neurovégétative. Nous avons choisi deux séries d'interventions orthopédiques qui nous ont semblé comparables :

- par leur durée, toujours suffisante pour permettre une bonne observation du malade.
- par leur siège, toujours périphérique
- par les stimuli douloureux qu'elles peuvent entrainer.

Les malades, pris sur le recrutement quotidien d'un

Service Hospitalier, avec un lot habituel,de tarès, n'ont été sélectionnés qu'en fonction de l'acte chirurgical qu'ils devaient subir, toujours de même type pour les deux séries.

Le bilan pré-opératoire a décelé les anomalies portant sur les grandes fonctions de l'organisme mais n'a fait recuser aucun malade.

A titre d'exemple, nous avons choisi deux observations de malades contituant un mauvais terrain pour l'anesthésie :

Observation n° 23 A :

MAR. Lucie, femme de 78 ans, doit subir une greffe osseuse sur la jambe gauche pour déplacement secondaire de fracture ouverte. Il s'agit d'une pölytraumatisée traitée en urgence le 16/12/1968 pour fracture multiples des membres. A l'issue de cette intervention pratiquée sous anesthésie générale conventionnelle (valium - pentothal - fluothane) la blessée malgré un déchocage préalable et la compensation per-opératoire des pertes sanguines, fait brutalement un arrêt cardio-respiratoire. La réintubation s'avère difficile, en raison d'un volumineux hématome de la région cervicale qui parait être la cause de cet accident. Néanmoins les manoeuvres de réanimation sont rapidement efficaces mais, par précaution, l'opérée toujours intubée est

confiée au service de soins intensifs. Un heure plus tard après s'être extubée spontanément, la malade fait un nouvel arrêt cardiaque également traité avec succés. L'évolution ultérieure est favorable et permet d'envisager une nouvelle intervention le 3/2/69. L'anesthésie , en raison du siège de la lésion, est menée selon le protocole de la série A. Elle se déroule sans incident et se termine par un réveil sur table. (cf feuille d'anesthésie p.117 bis). Les suites opératoires sont cette fois excellentes.

Observation n° 20 A :

MOU. Henriette, femme de 91 ans est opérée en urgence le 10/3/1969 pour fracture cervico-trachantérieure gauche. Elle présente des altérations psychiques consécutives à l'agression. Sur le seul critère du siège de la lésion, elle est soumise au protocole anesthésique de la série A (cf feuille d'anesthésie p.117). Les suites opératoires sont satisfaisantes sur le plan somatique ce qui n'empêche pas l'aggravation des troubles psychiques.

Ces deux observations où le risque opératoire était important par suite des conditions défavorables (antécédents, âge, urgence) illustrent l'absence de discrimination dans notre choix de malades.

PRÉMÉDICATION : Dolosal 50 mg
Phénergan 50 mg.
Atropine 0,5 mg.

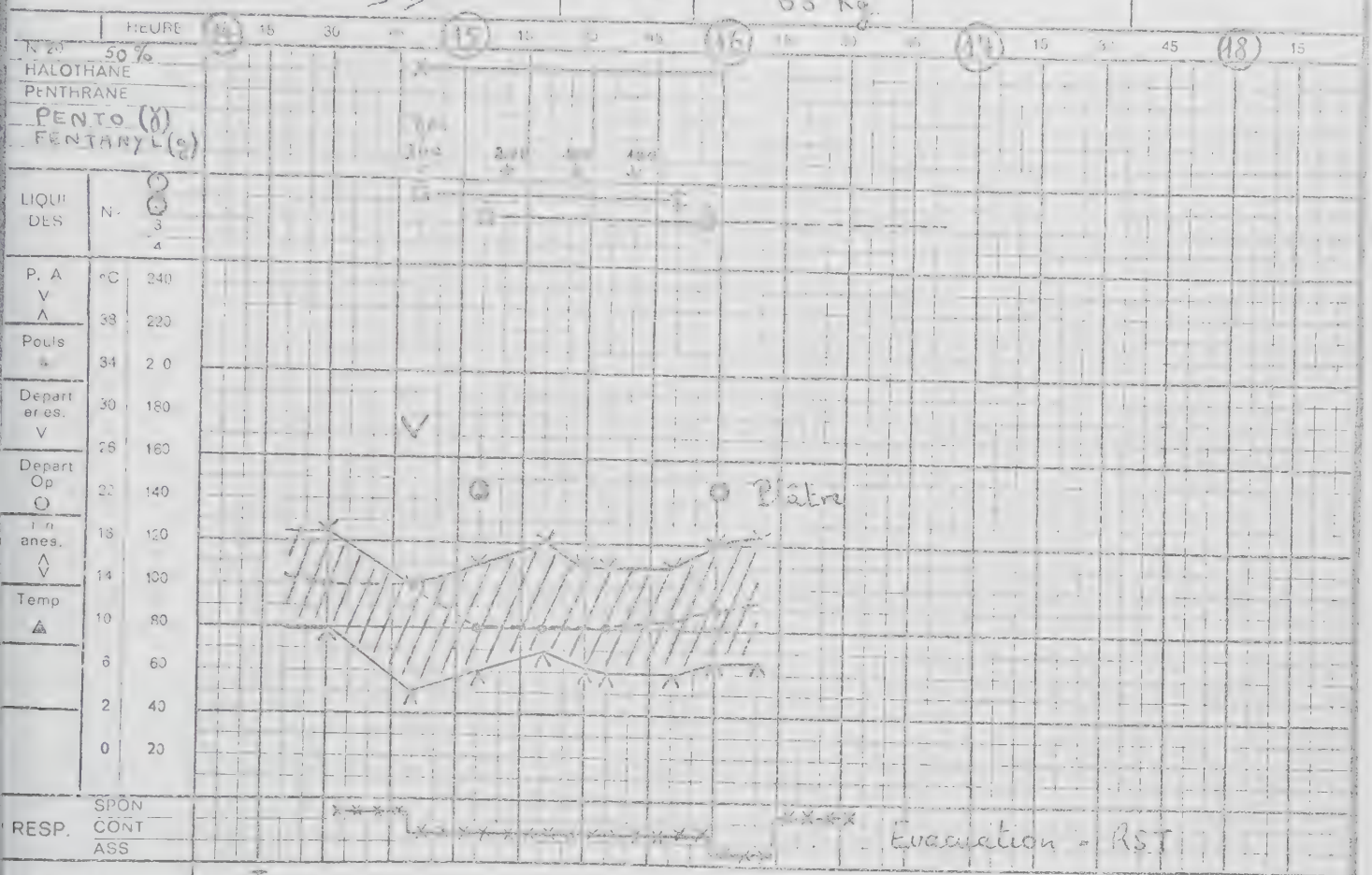
POSITION OPÉRATOIRE : DD

GROUPE SANGUIN : O Rh+

N°

Age 78 | Date 3 - II - 1969

Poids 68 kg | Taille | Salle



SYMBOLES : SGI, Sang

AGENTS	DOSE	N°	PERFUSION I. V.	PERTES SANG.	DIURESE
PENTO	6 cg	①	SGI + 1g Célocurine	250 ml	140 ml
FENTANYL	700 γ	②	SANG { 200 ml n° 1257 ; 200 ml n° 1250		
CÉLOCURINE	9,60 g			RESPIRATEUR	TECHNIQUE
gluc Ca	0,50 g.			Celog 4	Analgésie

REMARQUES

Durée intervention 50 mn (+ plâtre 15 mn).

anesthésie A^H 15

Canule de Sjöberg →

Réveil sur table

Spirométrie spontanée = 6 l R = 26.

Intubation
Orale avec ballonnet
Orale sans ballonnet
Nasale aveugle
Nasale avec Laryng.
Packing.
Canule de Mayo
Entretien : Facile / Difficile

Chirurgien Dr DRO...

Anesthésiste Dr BER...

Opération greffe cutané jambe gauche

PRÉMÉDICATION : Dolosal 40 mg. Phénergan 40 mg. Atropine 0,5 mg.

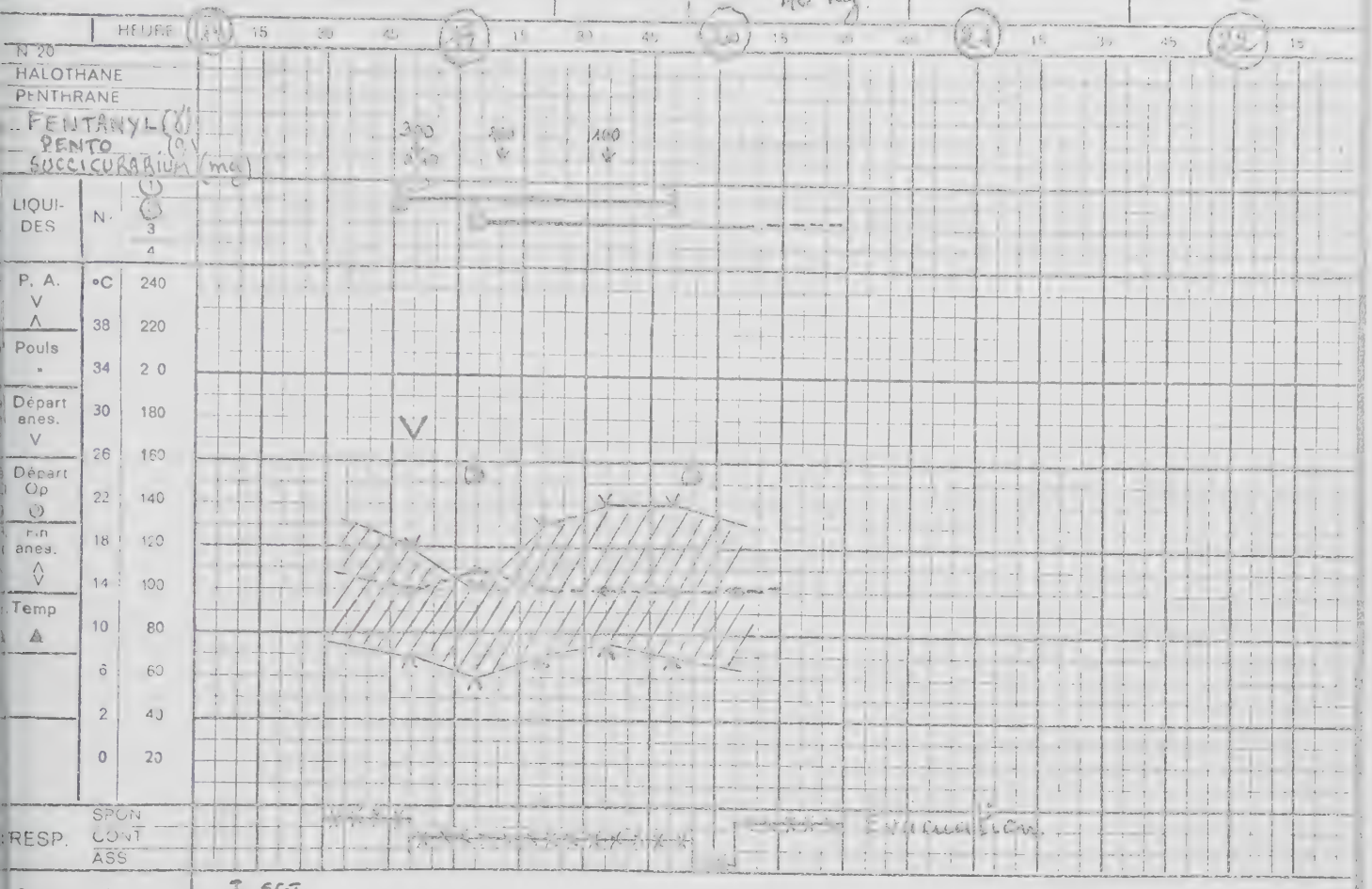
GROUPE SANGUIN : O Rh+

N°

POSITION OPÉRATOIRE : décubitus latéral droit

Age 91 | Date 10 mars 1969.

Poids 40 kg. | Taille | Salle B



AGENTS	DOSE	N°	PERFUSION I. V.	PERTES SANG.	DIURÈSE
PENTO	0,10 g.	①	SGI 500 ml + 1 g Célocurine	150 ml	90 ml.
SUCCICURARIUM	50 mg.	②	SANG 250 ml		
FENTANYL	500 γ			RESPIRATEUR	TECHNIQUE
Célocurine	0,50 g.			Lelog 4	Analgésie

REMARQUES

Durée { intervention 50 mn / anésthesie 70 mn

- Réveil sur table
- Spirométrie spontanée 5,5 l $n = 18$

Intubation
Orale avec ballonnet
Orale sans ballonnet
Nasale aveugle
Nasale avec Laryng.
Packing.
Canule de Mayo
Entretien { Facile / Difficile

Chirurgien Dr. DRO...

Anesthésiste Dr BER...

Opération JEWET pour fracture cervico-trochantérienne gauche.

Le protocole anesthésique a été établi de façon stricte, en fonction des propriétés et de la cinétique d'action des médicaments employés.

A - PROTOCOLE

1) Choix des malades

- deux séries comportant chacune 25 malades, sans discrimination autre que :

  . Série A : malades subissant une intervention sur la jambe et le bras.

  . Série B : malades subissant une intervention sur la hanche et le fémur.

2) Prémédication

Pour tous les malades des deux séries, une heure avant l'intervention, injection intra-musculaire de :

- Péthidine : 1mg/kg
- Prométhazine : 1 mg/kg

(sans dépasser 50 mg pour chacun des deux produits)

- Atropine : 1/2 mg

3) Technique anesthésique (en résumé ci-dessous)

PREMEDICATION

péthidine
prométhazine
atropine

INDUCTION

SERIE A

Fentanyl
thiopenthal
succicurarium

SERIE B

déhydrobenzpéridol
fentanyl
thiopental
succicurarium

ENTRETIEN

ventilation artificielle
oxygène
protoxyde d'azote
fentanyl
succicurarium

- pour les deux séries :

. intubation trachéale sous Succinylcholine (1 $\frac{mg}{kg}$)

. ventilation artificielle mécanique avec mélange $O2/N_2O$ à 50 %

a) L'induction a été pratiquée rigoureusement de la façon suivante :

Série A

Fentanyl 300 γ

Thiopental à 1% jusqu'à la perte de conscience

Série B

- Dropéridol 200 γ/kg (sans jamais dépasser 12,5 mg)

- Fentanyl 300 γ (1o minutes après l'injection du neuroleptique)

- Thiopental à 1 % : jusqu'à la perte de conscience

b) L'entretien a été assuré dans les deux séries, par l'administration continue du mélange O_2/N_2O à 50 % et par des réinjections à la demande de 100 de Fentanyl. Le myorésolutif (succinylcholine) n'a été utilisé que lors des temps chirurgicaux nécessitant un relâchement musculaire (réduction, etc...).

c) Réveil : La phase terminale de l'anesthésie a été conduite de la même façon dans les deux séries :

- arrêt des réinjections de Fentanyl 15 minutes avant la fin présumée de l'intervention.

- ventilation artificielle en oxygène pur à la fin de l'intervention, pendant 5 minutes, puis arrêt du respirateur et contrôle de la ventilation spontanée.

4) Eléments de surveillance

. pouls

. pression artérielle

. signes oculaires

. mouvements spontanés

. remplissage capillaire

. diurèse

. téguments

. sudation

. sécrétions

. vomissements

. paramètres respiratoires

Inscription toutes les 15 minutes de la valeur des paramètres habituels et relevé de tous les incidents pour chaque anesthésie.

B - ANALYSE DES MALADES ET DES INTERVENTIONS

- 24 interventions ont été pratiquées en urgence : 11 dans la série A, 13 dans la série B.

- la répartition des malades en fonction de l'âge et du sexe est résumée dans le tableau I (page 122) ; les âges extrêmes sont : 15 et 91 ans.

- la répartition en fonction du poids est résumée dans le tableau II (page 122). Le poids moyen pour les deux séries est de 62,7 kg.

TABLEAU I

AGE	SERIE A hommes	SERIE A femmes	SERIE B hommes	SERIE B femmes
0 à 20	3	2	1	1
20 à 30	5	0	1	2
30 à 40	1	1	1	1
40 à 50	5	0	4	0
50 à 60	1	0	1	1
60 à 70	3	1	5	2
70 à 80	0	1	1	1
80 à 91	1	1	0	3
moyenne	41, 2	52	50,8	55,8
extrêmes	15-91		18-87	
AGE moyen	43,8		53	

TABLEAU II

POIDS	SERIE A hommes	SERIE A femmes	SERIE B hommes	SERIE B femmes
30 à 40	0	1	0	2
40 à 50	1	2	2	1
50 à 60	6	0	2	4
60 à 70	9	2	4	3
80 à 90	0	0	1	0
90 à 100	0	0	1	0
moyenne	64,2	57,8	67;3	56,8
POIDS moyen	62,7		62,7	

- la durée des interventions est résumée dans le tableau III (page 124).

- les posologies utilisées ont été les suivantes :

. pour le Dropéridol, toujours 200 γ/kg conformément au protocole établi

. pour le Thiopental, administré à l'induction en une injection unique visant à la perte de conscience, 11,9 cg en moyenne (doses pratiquement superposables dans les deux séries : tableau IV, page 124).

- pour le Fentanyl (tableau V, page 124), administré à la demande, doses totales variant entre 300 et3200 γ pour pour l'ensemble des interventions ; à noter que ces doses rapportées au kg de poids et à l'heure sont en moyenne les mêmes dans les deux séries.

Le résumé des observations individuelles pour chacune des séries figure dans les tableaux VIII,IX,X,XI (page* 134 à 137).

C - ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS

1) Appareil cardio-vasculaire

. tous les malades ont reçu une perfusion de sérum glucosé à 5 % à titre de vecteur pour les injections intraveineuses.

TABLEAU III

DUREE (mn)	SERIE A hommes	SERIE A femmes	SERIE B hommes	SERIE B femmes
0 à 60	4	1	0	4
60 à 120	9	2	4	4
120 à 180	5	3	5	1
180 à 240	0	0	2	2
240 à 300	1	0	3	0
moyenne	110	115	168	101
extrême	40-270		60-300	
durée moyenne	111		139	

TABLEAU IV

THIOPENTHAL	SERIE A	SERIE B
dose moyenne	13,5 cg	10,3 cg
doses extrêmes	6-32	5-18

TABLEAU V

FENTANYL	SERIE A	SERIE B
dose moyenne	732 γ	980 γ
dose horaire	422,4 γ	426 γ
dose moyenne par Kg/h	6,7 γ	6,7 γ
dose extrême	500-1200	300-2200

. les pertes sanguines ont été compensées au fur et à mesure, aucun malade ne recevant de transfusion systématique

. les variations du rythme cardiaque et de la pression artérielle, 15 minutes après l'induction, puis au moment du réveil sont représentées dans les tableaux VI et VII, page 126.

- la pression artérielle est restée très stable dans la série A, l'association au Dropéridol (série B) montrant une stabilité moins bonne.

Nous avons noté un collapsus important (Mr CHE, Arth . 78 ans, 44 kg) mais sans conséquences néfastes. En règle, les variations tensionnelles dans le sens d'une hypertension correspondent à une analgésie insuffisante et cèdent très rapidement aux réinjections de Fentanyl.

- l'étude du rythme cardiaque donne des résultats superposables. Il existe fréquemment une bradycardie qui n'a jamais, dans notre expérience, été inquiétante.

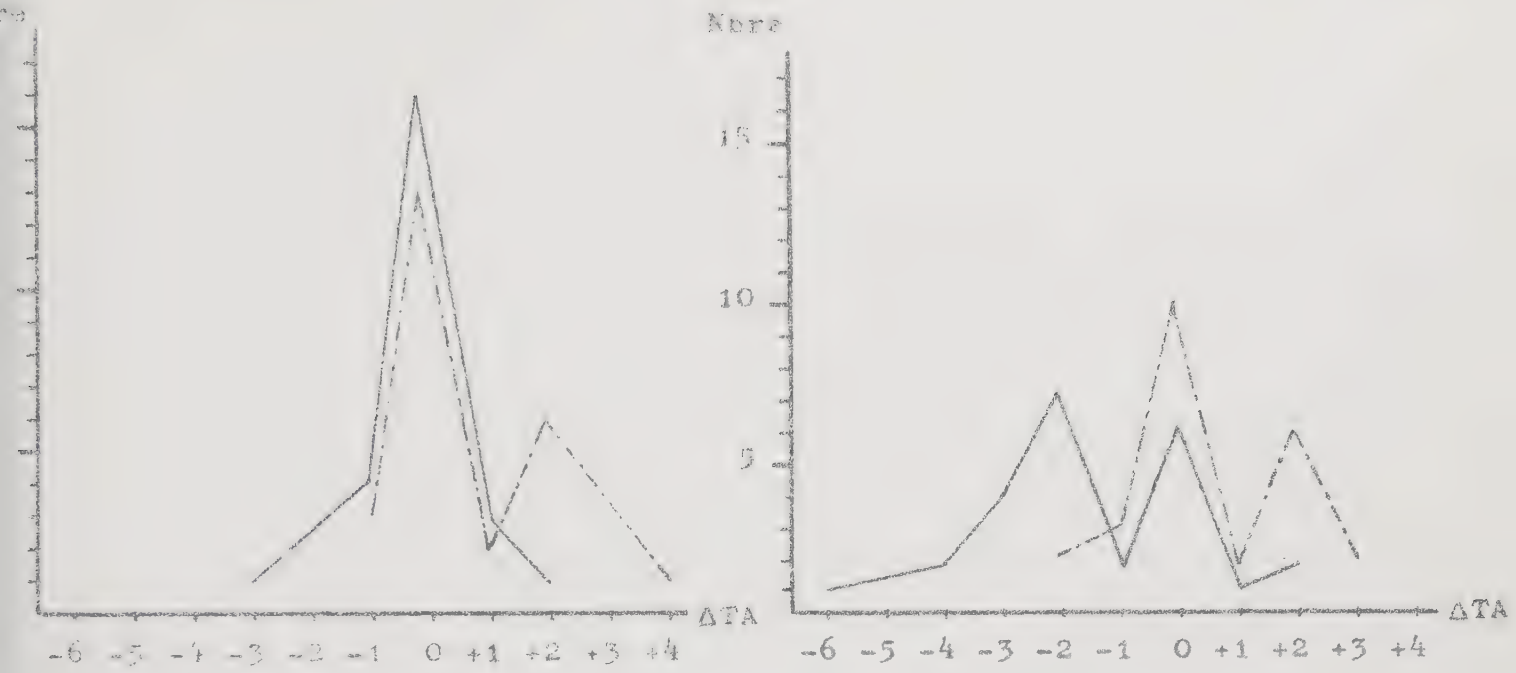
- pour tous les malades, le pouls et le remplissage capillaire sont restés satisfaisants.

2) Appareil respiratoire

La dépression respiratoire induite par le Fentanyl est importante, et notre protocole a comporté systématiquement le recours à la ventilation artificielle pendant la

———— 15 mn après l'induction

– – – – – au réveil

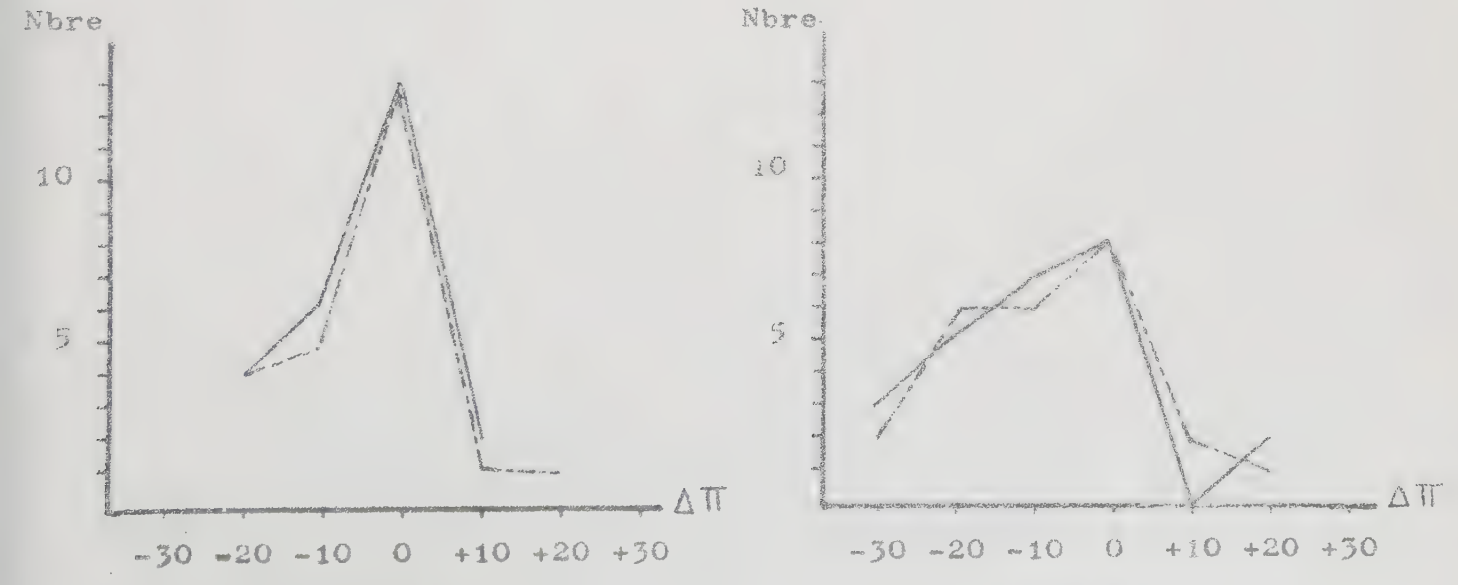


SERIE A SERIE B

Tableau VI

———— 15 mn après l'induction

– – – – – au réveil



SERIE A SERIE B

Tableau VII

durée des interventions.

En fin d'intervention, 15 minutes après la dernière injection de Fentanyl et après 5 minutes de ventilation artificielle en oxygène pur, la reprise d'une ventilation spontanée efficace a toujours été obtenue, à l'exception de deux cas de réveil retardé :

- Mme BLA. 87 ans, qui présentait des signes de curarisation prolongée.
  Réveil retardé mais sans incident
- Mme LED. 84 ans, 33 kg, qui a du demeurer sous ventilation artificielle pendant 30 minutes, après la fin de l'intervention.

Aux doses utilisées, nous n'avons pas noté de difficulté ventilatoire ni de bronchospasme.

L'augmentation des pressions d'insufflation du respirateur traduit toujours une analgésie insuffisante et constitue un excellent guide pour les réinjections de Fentanyl. Par ailleurs nous n'avons pas noté d'hypersécrétion, mais il faut tenir compte de la prémédication atropinique.

3) Les signes oculaires sont toujours les mêmes. En dehors de toute curarisation, le globe oculaire est en position centrale et la pupille en myosis serré. Cependant, dans deux cas, nous avons constaté durant l'intervention

l'existence d'un strabisme convergent. Les réflexes ciliaires et naso palpébraux persistent ; nous n'avons pas recherché le réflexe cornéen.

4) Les téguments restent roses, secs et chauds durant toute l'intervention. L'apparition de sueurs traduit toujours un allègement ou une insuffisance de l'analgésie.

5) Quelle que soit la série, nous n'avons noté aucune diminution significative de la diurèse, qui est restée toujours supérieure à 40 ml à l'heure.
Toutefois, un malade néphrétique chronique (HER. Roger) a présenté une oligurie per et post opératoire immédiate qui a cédé en 24 heures.

6) Un certain nombre de manifestations digestives doivent être retenues : trois cas de nausées au réveil ; un cas de vomissements au cours des 12 premières heures post-opératoires.
Ces quatre malades font partie de la série A ne recevant pas de Dropéridol.
La reprise du transit intestinal a été très précoce dans tous les cas.

7) Trois malades de la série B se sont plaints d'avoir eu conscience de certains temps de l'intervention, sans que ce désagrément ait été assorti de douleur.

8) Aucune manifestation d'allergie ou d'intolérence veineuse n'a été constatée

D - COMMENTAIRE

Au cours de cette étude clinique conduite selon un protocole rigoureux sur deux séries de 25 malades, le Fentanyl a été utilisé dans des conditions superposables en association ou non avec un neuroleptique, le dropéridol.

- Sur l'ensemble des malades, aucun accident n'est survenu pendant les périodes per ou postopératoire, et il ne s'est produit aucune réaction d'intolérance ou d'allergie La puissance analgésique du Fentanyl semble parallèle à la profondeur de la dépression respiratoire qui justifie le recours systématique à la ventilation artificielle. La dépression respiratoire est néanmoins rapidement et facilement réversible spontanément, et nous n'avons pas eu à utiliser d'antagoniste des morphiniques.

- En comparant les deux séries de malades, nous avons constaté que, les doses utiles de thiopental et de Fentanyl sont tout à fait superposables, qu'il y ait ou non adjonction de dropéridol.

Nous avons remarqué également que l'utilisation du dropéridol diminue de façon modérée, la stabilité des paramètres circulatoires. (Dans la série B, tendance aux variations du rythme cardiaque et de la pression artérielle surtout au début de l'intervention).

Par contre l'effet anti-émétisant du neuroleptique semble confirmé puisqu'aucun des malades de la série comportant du dropéridol n'a présenté de nausées ou de vomissements.

E - DISCUSSION

- Les doses de Fentanyl dans les deux séries sont sensiblement superposables ; on peut donc penser que le rôle tenu par l'analgésique dans une anesthésie générale est le même, au moins sur le plan quantitatif, qu'un neuroleptique soit utilisé ou non.

Nous n'avons noté, cliniquement, aucune différence significative d'une série à l'autre, à l'induction, en cours d'anesthésie ou au moment du réveil, à l'exception de la stabilité cardio-vasculaire légèrement moins bonne dans la série B. On peut donc penser que les faibles variations des paramètres circulatoires dans la série comportant du Dropéridol sont imputables à une modification de la réactivité du système nerveux végétatif.

Or, la justification donnée par certains auteurs à l'emploi des neuroleptiques est fondée sur la protection neuro-végétative. Puisque le thiopental, utilisé dans les deux séries est dépourvu de propriétés protectrices neuro-végétatives, devant l'absence de différences notoires entre ces deux séries, nous nous sommes demandés quels avantages offrait le neuroleptique dans la période per-opératoire. Son intérêt apparait de façon claire dans la diminution nette des nausées et vomissements de la période post-anesthésique.

Quand à la prémédication, si elle peut être considérée comme superflue avant une anesthésie de type analgésique, il nous a semblé que dans les deux séries, l'administration préalable d'un parasympatholytique assez puissant était rendue nécessaire par la stimulation vagale qui suit l'injection de Fentanyl. Dans l'ensemble, la dose d'1/2 mg d'atropine a été suffisante pour limiter la bradycardie due au Fentanyl et la rendre parfaitement tolérable du point de vue hémodynamique.

Dans aucune des deux séries nous n'avons constaté de signes patents d'hypertonie musculaire. Certes, l'administration de myorésolutifs (succinylcholine) pour l'intu-

bation et au fur et à mesure des besoins chirurgicaux a pu masquer l'apparition de phénomènes hypertoniques. Néanmoins l'élévation des pressions d'insufflation du respirateur qui pouvait être la traduction d'une diminution de la compliance thoracique, a toujours cédé aux réinjections de Fentanyl ; par conséquent cette augmentation des pressions ne témoignait que d'une analgésie insuffisante.

Nous avons obtenu dans les deux séries une parfaite tolérance de la sonde endo-trachéale apparaissant d'emblée et se poursuivant jusqu'après le réveil ; cette absende toux et de "bucking" est très certainement en rapport avec l'action tussiplégique marquée du Fentanyl.

D'une façon générale, compte tenu du protocole anesthésique rigoureux, le réveil normal des opérés est survenu dans les 5 minutes suivant la fin de l'intervention ; il comportait une ventilation satisfaisante et l'exécution sur commande d'ordres simples. Nous avons souvent demandé au malade de s'extuber lui-même alors que la sonde trachéale était encore parfaitement tolérée.

Par ailleurs, nous avons constaté la possibilité d'une mémorisation de l'acte chirurgical dans quelques cas. Bien que le problème du choix d'une méthode d'anesthésie maintenant ou non la conscience sorte de notre propos ;

il ne nous paraît ni utile, ni souhaitable en chirurgie orthopédique de solliciter la participation du malade à son intervention, collaboration qui a d'ailleurs bien peu de chance d'être acceptée par l'intéressé.

En tout état de cause, en nous basant sur la similitude des doses de Fentanyl utilisées et sur l'aspect grossièrement superposables des résultats dans les deux séries, nous pensons pouvoir dire que l'analgésique central a tenu la même place dans ses deux modalités d'utilisation et par conséquent nous nous croyons en droit de conclure que c'est l'analgésie qui a joué le rôle primordial dans les deux techniques.

NOM	SEXE	AGE	POIDS (Kg)	INTERVENTION	FENTANYL (gammas)	THIOPENTAL (g)	DROPERIDOL (mg)	DURÉE (mn)
ING. André	M	68	68	Fract. col fémur	1 000	0,10		150
ADA. Ernest	M	81	52	Amput. cuisse	600	0,06		60
KAM. Louis	M	50	80	Fract. humérus	900	0,20		135
HIQ. Jean	M	55	52	Amput. jambes	800	0,15		135
DUT. Francis	M	25	68	Ostéotomie jambe	800	0,20		120
TRI. Alain	M	18	50	Fract. jambe	500	0,10		40
LAR. Larbi	M	30	64	Fract. jambe	800	0,10		90
GRY. Maurice	M	69	57	Amput. cuisse	300	0,05		60
QUI. Pierre	M	25	57	Fract. av^{t} bras	900	0,20		165
ADN. Christian	M	15	58	Ostéomyélite	900	0,15		105
JOU. Abdel Kader	M	29	64	Ablation matériel	600	0,15		45
MEZ. Tassadi	M	17	60	Fract. jambe	1 200	0,10		270

Tableau VIII

NOM	SEXE	AGE	POIDS (Kg)	INTERVENTION	FENTANYL (gammas)	THIOPENTAL (g)	DROPERIDOL (mg)	DUREE (mn)
BER. René	M	47	78	Fract. jambe	800	0,20		165
GOD. Paul	M	62	70	Fract. jambe	900	0,15		90
GIR. Jacques	M	40	66	Fract. fémur	1 000	0,15		90
CAN. Juan	M	23	65	Fract. fémur	800	0,20		75
EMP. Pierre	M	43	66	Plateau tibial	700	0,06		115
RAN. Jean	M	44	75	Fract. jambe	1 100	0,15		90
OUD. René	M	42	70	Fract. jambe	1 000	0,12		75
MOU. Henriette	F	91	40	Fract. col fémur	500	0,10		90
JAV. Nina	F	40	80	Fract. jambe	700	0,20		150
HOL. Nicole	F	20	48	Fract. av^{t} bras	550	0,07		165
MAR. Lucie	F	78	68	Fract. jambe	700	0,06		60
HOL. Nicole	F	19	48	Fract. jambe + radius	600	0,15		150
KUN. Hélène	F	64	63	Fistule hanche	900	0,10		75

Tableau IX

NOM	SEXE	AGE	POIDS (Kg)	INTERVENTION	FENTANYL (gammas)	THIOPENTAL (g)	DROPERIDOL (mg)	DUREE (mn)
BIG. Chantal	F	25	60	Ostéotomie fémur	700	0,07	12,5	70
GUI. Gisèle	F	51	74	Fract. fémur	2 100	0,12	12,5	195
FIS. Rose	F	79	30	Fract. col fémur	200	0,05	5	60
TRO. Régine	F	22	58	Coxarthrose	900	0,08	12	75
BLA. Charlotte	F	67	60	Fract. col fémur	700	0,10	12	60
IDE. Françoise	F	34	65	Ostéotomie fémur	900	0,10	12,5	90
HOF. M.-Lucie	F	68	70	Prothèse totale	700	0,08	12,5	60
LED. Marie	F	84	33	Fract. col fémur	300	0,05	5	60
PER. Madeleine	F	83	60	Prothèse col fém.	300	0,05	12,5	70
NAN. Alice	F	63	50	Fract. supra-condylienne	900	0,05	10	225
BEA. Chantal	F	18	65	Fract. fémur	900	0,05	12	150
MOR. Daniel	M	64	83	Ostéotomie fémur	900	0,10	12,5	85
RIV. Rodriguez	M	32	74	Col fémur + coude	2 200	0,15	12,5	285

Tableau X

NOM	SEXE	AGE	POIDS (Kg)	INTERVENTION	FENTANYL (gammas)	THIOPENTAL (g)	DROPERIDOL (mg)	DUREE (mn)
DEM. Jean	M	63	60	Coxarthrose	900	0,25	12,5	215
HEL. Albert	M	48	52	Fract. col fémur	1 990	0,125	10	210
HER. Roger	M	44	61	Ostéotomie fémur	1 400	0,15	10	300
LEP. Emile	M	43	50	Fract. col fémur	900	0,10	10	135
CAN. Juan	M	23	65	Fract. fémur + humérus	800	0,18	12,5	300
BOI. Gaston	M	65	60	Ostéotomie fémur	700	0,11	12,5	90
BLE. Léopold	M	64	65	Prothèse totale	900	0,10	12,5	135
HEN. Roger	M	43	75	Ostéotomie fémur	1 200	0,15	12,5	150
BAR. René	M	57	95	Ostéotomie fémur	1 500	0,15	12,5	165
CHE. Artur	M	78	44	Fract. col fémur	700	0,10	8	75
GUE. René	M	68	80	Prothèse totale	900	0,05	15	80
STA. Arsène	M	20	57	Fract. col fémur	1 000	0,10	12,5	140

Tableau XI

VI - CONCLUSIONS

Notre but a été l'étude du Fentanyl en anesthésie à partir de données cliniques et biologiques et du résultat de notre expérience personnelle.

Nous avons d'abord replacé le Fentanyl dans son cadre historique. Le Fentanyl, ou R 4263, est un analgésique morphinomimétique de synthèse ; sa molécule dérive de l'anilino-4-pipéridine ; elle constitue, entre tous les dérivés de la morphine mis au point par l'équipe belge du laboratoire Janssen, une des plus intéressantes découvertes. Le Fentanyl, utilisé depuis quelques années à l'étranger, n'est pas encore commercialisé en France.

Un rappel physiopathologique nous a permis de constater que les mécanismes de la douleur sont encore mal connus, même si les théories chimiques et électrophysiologiques ouvrent des perspectives intéressantes sur l'approche de ce sujet.

Les différentes propriétés pharmacologiques du Fentanyl ont été étudiées parallèlement à celles des morphiniques plus connus. Nous rapportons les résultats d'ex-

périmentation animale et de travaux cliniques menés de façon systématique, quoiqu'encore incomplète, tant en Europe qu'aux États-Unis. La confrontation de ces résultats aux propriétés spécifiques des analgésiques centraux nous permet de dégager les indidences thérapeutiques du Fentanyl et de discuter son emploi. Parmi les effets secondaires imputables aux morphiniques, en ce qui concerne le Fentanyl administré à fortes doses pendant la période per-opératoire, nous avons relevé :

- une forte dépression respiratoire
- peu ou pas de dépression cardio-circulatoire
- peu d'effets convulsivants
- très peu de stimulation du système neuro-végétatif
- une rigidité musculaire accusée
- une faible action hypnogène
- peu d'influence sur la diurèse et le péristaltisme intestinal
- une action toxicomanogène en rapport avec la puissance du produit
- l'absence d'excitation centrale, d'hallucinations ou de dysphorie.

Par contre, dans son action spécifique, l'analgésie, le Fentanyl parait doué de propriétés très intéressantes par rapport aux autres morphiniques :

- il est cent fois plus puissant que la morphine
- son index thérapeutique est meilleur que celui des autres analgésiques
- sa durée d'action est très courte
- son efficacité se manifeste dans de très brefs délais
- il a une puissance antitussive remarquable
- il possède une faible action psycholeptique
- il permet d'atteindre une profondeur analgésique supérieure à celle qu'on obtient par l'administration des autres morphiniques ; toutefois sa puissance analgésique reste pratiquement indissociable de son effet dépresseur respiratoire.

Au total, lorsqu'il s'agit d'assurer une analgésie per-opératoire, le Fentanyl présente des avantages incontestables sur les autres morphiniques actuellement utilisés en clinique ; il devrait trouver une place de choix dans les techniques d'anesthésie où prédomine la composante analgésique.

Notre expérience clinique du Fentanyl s'est appliquée à la chirurgie orthopédique des membres sur deux séries A et B de 25 malades et ne différant que par le siège de l'intervention. Dans tous les cas l'anesthésie a été conduite selon un protocole rigoureux identique pour les deux séries, à l'exception de l'adjonction d'une dose fixe par kg de poids de déhydrobenzpéridol chez les malades du groupe B. Les résultats sont superposables dans les deux séries en ce qui concerne la posologie moyenne du Fentanyl (rapportée à l'heure et au poids), administré à la demande après une dose initiale fixe. Nous en déduisons que l'effet analgésique de ce produit conserve la même intensité, qu'il y ait ou non intervention du neuroleptique. La ventilation artificielle, indispensable dans notre technique, a toujours été facile et nous n'avons pas rencontré l'hypertonie musculaire constatée par de nombreux auteurs. Il nous semble enfin que la simplicité des suites opératoires chez tous les malades, quels que soient leurs antécédents ou les circonstances d'intervention, plaide en faveur de techniques anesthésiques centrées sur l'analgésie, pour la chirurgie orthopédique des membres.

-:-:-:-

Vu, le Président de thèse,

Daniel ZAGURY

Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte

de Médecine et de Pharmacie de Reims.

Henri EZES

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ADLER, T.K., ELLIOTT, H.W. et GEORGE, R. - J. Pharmacol., 1957, 120, 475

2 - ADRIANI, J. - Anesthesiology, 1940, 1, 312.

3 - ANDREWS, H.L. - J. Clin-Investig, 1943, 22, 511

4 - APGAR, V., BURUS, J.J., BRODIE, B.B. et PAPPER, M. - Anes. J. Obst. Gynec., 1952, 64, 1368.

5 - APPIANI, L. et BERTI, F. - Sulla presenta azione broncoconstrittrice del fenta il citrate (R4263) : sperimentazione farmalogica. Anestesia e Rianimazione, 1961, 2, 309.

6 - ARCHER, S. et HARRIS, L.S. - Progr. Drug. Res., 1965, 8, 311.

7 - ASSAF, T. - Acta Inst. Anesthésiol., 1957, 6, 185.

8 - AUBRY, L., CARIGNAN, G., CHARETTE D., KEERI-SZANTO, M. et LAVALLEE, J.P. - Neurolept analgésia with fentanyl-dropéridol: on appréciation based, on more than 1000 anaesthetics. for major surgery. Canad. Anaesth. Soc. J., 1966, 13, 263.

9 - BARNES, J. - Brit. Med. J., 1957, 1, 437.

10 - BECKER, H.M., NASS, R.H. et SCHWAB, M. - Klin. WSCHR, 1956, 34, 891.

11 - BECKETT et Coll. - J. Pharm. et Pharmacol., 1956, 8, 860.

12 - BEN EK, H. MURAR, F. et PALL, H. - Examen de l'action bronchoconstrictrice du Fentanyl à l'aide d'un plethysmographe.. Der anaesthesit, 1968, 17 (10), 321-324.

13 - BERGMANN, H. - In "Fortschritte der Neuroleptanalgésie" (Ed M. Gemperlé) p. 112, Anaesthésiologie and Wiederbelebung", springer-Verlag, 1966.

14 - BHATTACHARYA, B.R. et LEWIS G.P. - Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 202.

15 - BORISON, H.L. and coll. - J. Pharmacol., 1962, 101, 214.

16 - BOUYARD, P. - Ann. Anesth. Franç., 1966, 7, 183.

17 - BRAUNLICH, H. - Act. Biol. Méd. Germ., 1964, 12, 176

18 - BUHR, G. et HENSCHEL, W.F. - Kreislaufuntersuchungen während der neuroleptanalgésie. In "Die neuroleptanalgésie" (Ed. W. F. Henschel) p. 53. "Anaesthesiologie und Wiederbelebung", springer-verlag, 1966.

19 - BURKS, F.T. et LONG J.P. - J. Pharmacol., 1967, 156, 267.

20 - BYRNE, J.J. TOUTOUNGHI, F.M., - Am. J. Digest. Dis, 1963, 8, 411.

21 - CANELLAS, J., DUMARTIN, A., ROQUEBERT, J. et SABATHIE, M. -Thérapie, 1966, 21, 1159.

22 - CANELLAS, J., LEBARS, H., ROQUEBERT, J. et SABATHIE, M. - Bill. Soc. pharm. Bordeaux, 1965, 102, 105

23 - CARIGAN, G., KEERI - SZANTO, LAVALLEE, J.P. et LEPAGE, C. - Anesth. Analg. (Cleveland), 1964, 43, 560.

24 - CARROLL, M.C. et LIM, R.K.S. - Arch Int. Pharmacodyn, 1960, 125, 383.

25 - CHARPENTIER, J. - Une étude neuropharmacologique et électrophysiologique du comportement à la douleur chez le Rat, Arnette édit., Paris, 1965.

26 - CHASNOW, E. A., SMALL, H.S., HENRY, J.H., PAPPER, E.M. et NAHAS, G.G. - Surgery, 1964, 55, 567.

27 - CHEN, G., ENSOR, C.R. et BONHER, B. - J. pharmacol., 1966, 152, 332.

28 - CHERNOV, H.I. et WOODS, L.A. - J. Pharmacol., 1965, 149, 447.

29 - COCHIN, J. et KORNETSKY, C. - J. Pharmacol. 1964, 145, 1.

30 - CHODOFF P. et DOMINO, E.F. - Anesth. Analg. Cur. Res., 1965, 44, 1965.

31 - COIRAULT, R. - Psychisme et douleur : contexte biologique et conséquences thérapeutiques. Anesth. Analg. Réan., 1959, 1, 93.

32 - CORSSEN, G. - Neuroleptanalgésie protection from surgical pain. Surg. Dig., 1966, 1, 21.

33 - CORSSEN, G., DOMINO, E.F., et SWEET, R.B. - Neuroleptanalgesia and anesthesia. Anesth. Analg. (Cleveland), 1964, 43, 748.

34 - CRAWFORD, J.D. et PINKHAM, B. - J. Pharmacol., 1954, 110, 7.

35 - CRAWFORD, J.S. et RUODESKY - Brit. J. Anesth., 1965, 37, 929.

36 - CREMA, A., BENZI G., FRIGO, G.M. et BERTHE, F. - J. Pharmacol. 1965, 149, 373

37 - DAVID, N.A. et SEMLER, H.J. - Féd. Proc., 1952, 11, 335.

38 - DE CASTRO, J. - A new method of neuroleptanalgésia : théorical and practical aspects - non publié.

39 - DE CASTRO J. et MUNDELEER P. - Anesthésie sans barbituriques, La neuroleptanalgésie. Anesth. Analg. Réan., 1959, 16, 1032,

40 - DE CASTRO, J. et MUNDELEER, P. - Agressol., 1962, 7, 11.

41 - DE CASTRO, J., MUNDELEER, P. et LORTHOIR, M. - Pratique de la neuroleptanalgésie. Remarques générales, techniques et schémas. Agressol, 1962, 3, 29.

42 - DE CASTRO, J. et MUNDELEER, P. - Phentanyl ou R4263 ; le plus puissant analgésique du type morphinique. Premières observations cliniques. Unpublished Clinical Data 1962, February, 25.

43 - DE CASTRO, J. et VIARS, P. - Utilisation pratique des analgésiques centraux en anesthésie et réanimation , Ars Médici, 1968, 23, n°spécial.

44 - DE CASTRO, J. et VIARS, P. - Anesth. Anal. Réan., 1969, 26, 2, 155-157.

45 - DE JONGH, D.K et VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, E.G. - Anesth. Analg. Réan. 1957, 14, 51.

46 - DE KORNFELD, T.J. et CORSSEN, G. - A clinical and laboratory study of fentanyl. The fall Meeting of the American Society for pharmacology and Experimental Thérapeutics. Inc., July 15-20, 1966, Universidad Nacional de Mexico, Mexicocity.

47 - DELALANDE, E.S. BENTLEY G. A. - Aust. J. Exp. Biol. Méd. Sci, 1955, 33, 555.

48 - DELIGNE, P. - Ann. Anesth. Franç., 1966, 7, 45.

49 - DELIGNE, P., et coll. - Les effets secondaires des analgésiques centraux. Ann. Anesth. Franç., 1969, 4, 633-645.

49 - DELIGNE, P. - La douleur. E.M.C. Traité d'Anesthésie, P. 36065 bis A 10

50 - DELMAS, A. et J. - Voies et Centres nerveux. Masson 1962.

51 - DOBKIN, A.B., KWANG YI LEE, P., BYLES, P.H. et ISRAEL, J.S. - Brit. J. Anaesth., 1963, 35, 694.

52 - DOBKIN, A.B., ISRAEL, J.S., et BYLES, P.H. - Innovan N_2O anesthésia in normal men : effect on respiration, circulatory dynamics, liver function, métabolic functions, acid-base balance and psychic responses. Canad. Anaesth. Soc. J., 1964, 11, 41

53 - DOBKINS - Act. An. Scand., 1966, Supplt. 18.

54 - DOWDY, E.G. et coll. - Droperidol and fentanyl combination : effect on the human labyrinth. Anesthésiology. 1969, 30, 604-608

55 - DOWNES, J.J., KEMP, R.A. et LAMBERTSEN, C.J. - Magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man. J. Pharmacol., 1967, 158, 416-420.

56 - DRUTEL, P., MAGNIN, P. GUIRSE, B. et BAUMAN, J. - Anesth. Analg. Réan., 1961, 18, 105.

57 - DU CAILAR J. - La protection dans l'ataralgésie., Agressol, 1962, 3, 45.

58 - DUNCALF D. et WEITZNER, S.W. - Anesth. Analg. Cur. Res.,1963, 42 232.

59 - ECKENHOFF, J.E., ELDER, J.D. et KING, B.D. - Amer. J. Méd. Sci., 1952, 223, 191.

60 - ECKENHOFF, J.E., HELRICH, M. et ROLPH, W.D. - Anesthésiology, 1957, 703, 18.

61 - ECKENHOFF, J.E. et OECH, S.R. - Clin. Pharmacol. Ther., 1960, 1, 483.

62 - EVANS, E.T. et GRAY, T.C. - In : Modern Trends in Anesthesia- Butter worths, London, vol. 3, 1967.

63 - EVANS, W.O. - Mil. Méd., 1962, 127, 1000.

64 - FELDBERG et W., PATON, W.D.M. - J. Physiol., 1951, 114, 490.

65 - FINCH, J.S. et DE KORNFELD, T. - Clinical investigation of the analgesic potency and respiratory depressant activity, 1967, 7, 46.

66 - FINER, B.L. et PARTINGTON, M.W. - Brit. Méd. J., 1953, 1, 431.

67 - FLODMARK, S. et WRAMNER, T. - Act. Physiol. Scand., 1945, 9, 88.

68 - FOLDES, F.F., and coll. - Arch. int. Pharmacodyn, 1959, 120, 286.

69 - FOLDES, F.F., and coll. - Anesthesiology, 1965, 26, 320.

70 - FOLDES, F.F., ERDOS, E.G., BAART, N., ZWARTZ, J. et ZSIGMOND, E.K. - Arch. Int. Pharmadyn, 1959, 120, 286,

71 - FOLDES, F.F. et ERGIN, K.H. - J.A.M.A., 1958, 166, 1453

72 - FOLDES, F.F., KEPES, E.R., KRANFELD, P.P. et SCHIFFMAN, H.P., - Anest. Anal. Cur. Res., 45, 642, 1966

73 - FOLDES, F.F., SCHAPIRA, M., TORDA, T.A.G., DUNCALF, D. et SCHIFFMANN, H.P. - Studies on the spécifity of narcotic antagonits. Anesthésioly, 1965, 26, 320

74 - FOLDES, F.F., SWERDLOW, M., SIKER, E.S. et EDDY, N.B. -In : Narcotic and Narcotic Antagonists, Edit. C. Thomas, Sprinfied, 1964.

75 - FOLDES, F.F. et TORDA, T.A.G. - Comparative studies with narcotics and narcotic antagonists in man. Acta anaesth. Scandinav., 1965, 9, 121.

76 - FONTAINE B. - Thèse Doctorat Méd. Strasbourg, 1966.

77 - FOREST, W.A. et BELLVILLE, J.W. - Anesthesiology, 1964, 137, 25.

78 - FREEMAN, J. et INGVAR, D.H. - Act. Anesth. Scand., 1967, 2, 381-391.

79 - FREEMAN, J. et INGVAR, D.H. - Effects of fentanyl on cerebral cortical blood flow and EEG in the cat. Acta Anaesth. Scandinav., 1968, 11, 381-391

80 - FROMMEL, E. - Actual. Pharmacol., 1951, 3, 157.

81 - GANGLOFF, H. et MONNIER, H. - J. Pharmacol., 1957, 121, 78.

82 - GARDOCKI, J.F. et YELNOSCKI, J. - A study of some of the pharmacological action of phentanyl citrate and Dropéridol. - Toxic. Appl. Pharmacol., 1964, 6, 48.

83 - GAVEAU, T.H. et VIARS, P. - Etude de l'utilisation de phénopéridine et de déhydrobenz-péridol associés en chirurgie périphérique.

84 - GEMPERLE M. - Communicat. à la Société Suisse de Cardiol. et d'Angiographie.

85 - GEMPERLE, M. - In "Die Neuroleptanalgésie" (Ed. W.F. Henschel) p. 103 "Ana esthesiologie and Wiederbelebung", springer-Verlay, 1966.

86 - GEMPERLE, M. et MORET, P. - Influence du Fentanyl sur le système cardio-vasculaire. Ann. Anesth. Franç., 1968, IX, 2, 333-338.

87 - GEMPERLE, M., MORET, P. et MEGEVAND, R. - Ann Anest . Franç., 1966, 7, 87.

88 - GEORGE, R. et LOMAX, P. - J. Pharmacol., 1965, 150, 129

89 - GEORGE, R. et WAY, E.L. - J. Pharmacol., 1959, 125, 111.

90 - GERSHAN, S., SHAW, F.H. - J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, 22.

91 - GILFOIL, T.M. and KLAVIUS, I. - S. hydroxytryptamine, bradykinine et histamine, médiateurs de l'hyperesthésie inflammatoire Am J. Physiol., 1965, 208, n° 5, 867-876.

92 - GILLES, M.R. - Thèse Doctorat Méd., Paris, 1958.

93 - GOLDSTEIN, A. - Arch. Biochim. Biophys., 1951, 34, 169.

94 - GOLDSTEIN, L. - Communic. Personnelle.

95 - GOLDSTEIN, L. et BECK, R.A., Int. Rev. Neurobiol., 1965, 8.

96 - GOODMAN, L.S. et GILMAN, A. - In the Pharmacological Basis of thérapeutics, Mc Millan -Co, N.Y., 1965

97 - GORDONOFF, T. - Arch. Int. Pharmacodyn, 1959, 122.

98 - GORMAN, H.M. et coll - The effects of a new neuroleptanalgésic agent (innovar) on renal function in man. Acta Anesth. Scand Suppl. - 1966, 24, 11

99 - GRAY, G.W. - J. Pharmacol., 1958, 124, 165

100 - GREEN, A. F. - Brit J. Pharmacol.,1959, 14, 26

101 - GREISHEIMER et coll - Anesthesiology, 1956, 17, 798,

102 - GUNNE, L.M. - Act. Physiol. Scand. 1963, 58, 5 et 204.

103 - HABIF, D.V., and coll - Surgery, 1951, 30, 241.

104 - HEROLD, M. et KAHN, J. - Agressol., 1965, 6, 5.

105 - HOHLWEG, W., KNAPPE, G. et DORNER, G. - Endokrinologie, 1961, 30, 152.

106 - HOLDERNESS, M.C., CHASE, P.E. et DRIPPS, R.D. - A narcotic analgésic and a butyrophenone with nitrous oxide for general anaesthesie - Anesthesiology, 1963, 24, 336.

107 - HOLTZ, P. - Psych. Neurol., 1960, 140, 175

108 - HOUDE, R.W. et WIKLER, A. - J. Pharmacol., 1951, 103, 236

109 - HUGUELIN, A. et VERROUST, J. - Données récentes sur la physiologie de la douleur. Cours d'anesthésiologie, Arnette, 1966, 1, 133.

110 - HUGUENARD, P. - Association Diparcol-Dolosal- Anesthésie locale. Anesth. Analg. Réan., 1950, 7, 569.

111 - HUGUENARD, P. - Ann Anest. Fr., 1963, 4, 47.

112 - HUGUENARD, P. - Ann Anest. fr., 1966, 7, 1

113 - HUNTER, A.R. - Brit. J. Anaesth. 1965, 37, 505.

114 - INTURRISI, C.E. et FUJIMOTO, J.M. - Action anti-diurétique des analgésiques narcotiques chez la souris. Toxicol. Appl. pharmacol., 1968, 13, 251-257.

115 - IVY, A.C. - GOETZL, F.R. et BURRILL, D.Y. - War. Méd., 1944, 6, 67.

116 - JACKSON, H. - Brit. J. Pharmacol. 7, 196,1952

117 - JACOB, J. - Thérapie, 1962, 17, 505.

118 - JACOB, J. - Arch. Int. Pharmacodyn, 1964, 148, 14

119 - JACQUENOUD, P. - La douleur. E.M.C., traité d'anesth. IV. 1958, 36 065 A 10.

120 - JACQUENOUD, P., GROLLEAU, D. et DUCAILAR, J. - Essais cliniques en anesthésie du Fentanyl (R4263) et du déhydrobenzpéridol (R4749). Agressol. 1963, 4, 533

121 - JANSSEN, P.A.J. - Communication 1èr Congrès Européen d'Anesthésiologie, Vienne, 1962.

122 - JANSSEN, P.A.J. - Brit. J. Anaesth. 1962, 34, 260

123 - JANSSEN, P.A.J. et JAGENEAU, A. - J. Pharm. Pharmacol. 1957, 9, 381.

124 - JANSSEN, P.A.J., NIEMEGEERS, C.J.E. et DONY, J.G.H. - The inhibitory effect of fentanyl and other Morphine like analgésics on the warm water induced tail with drawal reflex in rats. Arzneimittel forschung, 13, 502, 1963

125 - JENKINS et GRAVES, H.B. - Canad. Anaesth. Soc. J., 1965, 12, 121.

126 - KAHN, J. et coll. - Agressol., 1961, 2, 485.

127 - KALSER, M.H., FRYE, C.W. et GORDON, A.S. - Circulation, 1954, 10, 413.

128 - KEATS, A.S. - South. Méd. J., 1956, 49, 1283.

129 - KEATS, A.S. et MITHOEFER, J.C. - Féd. Proc., 1955, 14, 356.

130 - KEATS, A.S., TELFORD, J. et KUROSU, Y. - J. Pharmacol., 1957, 120, 354

131 - KEELE, C.A. - Causes of pain, in lectures on the scientific basis of medicine, 6, p. 143, Londre, The athlone Press, 1958.

132 - KEELE, C.A. et ARMSTRONG, D. - Les substances productrices de douleur et de prurit. Arnold, édit. Londres, 1964.

133 - KEITH, E.F. et de BOER, B. - Féd. Proc. 1954, 13, 374.

134 - KIMURA, K.K., DE BOER, B. - J. Pharmacol., 1951, 101, 214

135 - KING, B.J., ELDER, J.D. et DRIPPS, R.D. - Surg. Gynec. Obst., 1952, 94, 591.

136 - KITO, Y. et TAKEZAKI, M. - Nature, 1966, 211, 197.

137 - KNOLL, J., KOMLOS, E. et PORZSAZ, J. - Act. Physiol. Acad. Sc. Hung. 1951, 2, 479.

138 - KOSTERLITZ, H.W. et WALIS, D.I. - Brit. J. Pharmacol., 1964, 22, 499.

139 - KOVACEVIC, V. et coll. - Use of prépartions Fentanyl and dehydrohenzperidol for the purpose of anesthesia in artificial interruption of pregancy and utérine curettage, SRPSKI, Arh. Celok, lek., Juin 1968, 96, 611-614.

140 - KREUSCHER, H. - In "Die neuroleptanalgésie" (Ed. W.F. Henschel) P. 66 "Anaesthesiologie un wiederbelebung", Springer- Verlag 1966.

141 - KRUEGER, H. EDDY, N. B. et SUNWALT, M. - In : the Pharmacology of the opium alkaloïds, pub. Health Rep. 1941-1943, 1, 165

142 - LABORIT, H. - Cerveau et anesthésiologie, Rapport XVI Congrès d'A.R.-A.A.F., IV 1966, 7, 271.

143 - LAPORTE, Y. - Proprioceptеurs et récepteurs cutanés. In : Kayser, C. Physiologie, 2, 267.

144 - LAZORTHES, G. et CAMPAN, L. - La perception et les réactions douloureuses. Anesth. Analg. et Réan., 1959, 16, 80-90

145 - LEON, G., WAY, E. et SUTHERLAND, V.C. - Anesthésiology , 24, 557, 1963.

LEVASSEUR. - HOFMANN M. - Contribution à l'étude de la neuroleptanalgésie par l'association Dropéridol-Phénopéridine, à propos de 40 observations. Thès doct. méd., Paris, 1965.

147 - LEWIS, G.P. - Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 425.

148 - LEWIS, T. - Pain-Mac Millan éd. New-york, 192, p. 1942.

149 - LIM, K.S. - A revised concept of the mécanism, little Brown and Cie (Boston), 1967, 164, 117.

150 - LIM, R.K.S. - Pain méchanism. - Anesthésiology, 1967, 28, 106

151 - LOTTI, V.J., LOMAX, P. et GEORGE, R. - J. Pharmacol. 1965, 150 135.

152 - MACHT, D.I. - J. Pharmacol., 1952, 106, 405

153 - Mc INTYRE, J.W.R., MILLER, J.D.M. et CORJERY, P. - Canad. Anaesth Soc. J., 1967, 14, 470.

154 - MAGOLIN, S. et PLEKSS, O.J. - Méd Pharm. Exp. 1965, 12, 1.

155 - MALT, R.A. - Anesthesiology, 1958, 19, 352.

156 - MAMO, H. - La douleur, Les cahiers Baillière. 14, 137.

157 - MARTIN, W.R. - Amer. J. Hosp. Pharm. 1965, 22, 133

158 - MARTIN W.R. et EISENMAN, A.J. - J. Pharmacol. 1962, 138, 113.

159 - MARX, F.G. - Anesthesiology, 1961, 22, 294.

160 - MAY, D.G., FUJIMOTO, J.M. et INTURRISI, C.E. - J. Pharmacol, 1967, 157, 626.

161 - MAYER, J.H., MORRIS, G.C. et POUTINS, R.G. - Méd. Rec. Ann. 1956, 50, 62

162 - MAYNERT, E.W. et KLINGMAN, G.I.K. - J. Pharmacol., 1962, 135, 285.

163 - MAYNERT, E.W. et KLINGMAN, G.I. et KAJI, H.K. - J. Pharmacol. 1963, 135, 296.

164 - MAYNERT, E.W. et LEVI, R. - J. Pharmacol., 1964, 143, 90.

165 - MEDAKOVIC, M. et BANIC, B. - J. Pharm. Pharmacol. 1964, 16, 198.

166 - MEITES, J. - Biochem., Pharmacol., 1961, 8, 27.

167 - MEMOLI, G., PUCA, F.M., DIPERRI, R. et MAZZARELA, B. - Ann. Anesth. Franç. 7, 79, 1966.

168 - MERCIER, F. - Actual. Pharmacol., 1951, 3, 49.

169 - MITCHELL, H.S. et COOKE, W.R. - Canad. Méd. Ass. J., 1955, 73, 45

170 - MOLINAROLI, P., RUGGERINI, R. et ROMAGNA, R. - Minerva Anesth. 1967, 33, 403.

171 - MOSTERT, J.W. et coll. - Clinical comparison of fentanyl with meperidine. Journ. Clin. Pharmacol. Novembre-décembre. 1968, 8, 382, 391.

172 - MOYA, F. et THORNDIKE, V. - Clin. Pharmacol. Ther., 4, 628, 1963

173 - MUNDELLER, P. - Contrôle de la profondeur d'une neuroleptanalgésie. Agressol. 1962, 3, 67.

174 - MURPHREE, H.B. - In : Drill's Pharmacology in Médecine. Edit. J.R. di Palma, 1965.

175 - NICHOLSON, J.C., VETTEN, K.H., et WANNENBURG, P.J.D. - The potent analgésics in anaesthesia. Méd. Proc. 1967, 13, 618-623.

176 - PASSOUANT, P. - Physiologie de la somesthésie. E.M.C., traité de neurologie, 1966, 3, 170003 A 30

177 - PATON, W.D.M. - Canad. J. Biochem. Physiol., 1963, 41 2637.

178 - PHATAK, N.M. et DAVID, N.A. - J. Pharmacol., 1953, 109, 139.

179 - PIAUX, G., ROBY, M. et DUFLOUX C. - Bull. Soc. Gynéc. Obst., 1959, 11, 267

180 - PRYS-ROBERTS et C. KELMAN, G.R. - The influence of drugs used in neuroleptanalgesia on cardi vascular and ventilary function. Brit., J. Anesth., 1967, 39, 134.

181 - QUINN, G. et BRODIE, B.B. - Méd. Exp. 1961, 4, 349.

182 - RENDOING, J., PIRE, J.C., LOUVET, M.F. et DROUARD, F. - Fentanyl en orthopédie, Symposium international sur l'anesthésie vigile et sub-vigile. Ostende 17-20 avril 1969.

183 - RENNELS, E.G. - Texas, Répt. Biol. Méd., 1961. 19, 646

184 - REYNOLDS, A.K. et RANDALL, L.O. - University of Toronto Press, Canada, 1957.

185 - RICHARDSON, J.A. et WALTON, R.P. - Féd. Proc., 7. 251, 1948

186 - RICHTER, M. - In "Die neuroleptanalgésie" (id. W.F. Henschel) p. 106, "Anaestesiologie und wiederbelebung", spinger-verlag, 1966.

187 - RINK, R.A., GRAY, I. RUECKERT, R.R. et SLOCUM, H.C. - Anesthésiology, 1956, 17, 377.

188 - ROMBACH, F. - In : Thèse Doct. Pharmacie, Nancy, 1967

189 - ROQUEBERT, J. et coll. - Etude expérimentale des effets secondaires de quelques associations neuroleptanalgésiques, Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1968, 107, 97

190 - ROQUEBERT, J., CANELLAS, J., DUMARTIN, A. et QUINTARD B. - Inhibition par quelques analgésiques narcotiques des récepteurs adrénergiques dans les bronches chez le cobaye. Compte rendus des séances de la société de biologie et de ses filiales, 1966, 160, 1560.

191 - ROQUEBERT, J. DUMARTIN, A., CANELLAS, S. et COURTOIS, P. - Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1968, 117, 98-102.

192 - ROTHBALLER, A.B. - Pharmacol. Rev., 1959, 11, 494

193 - SANNER, J.H. et WOODS, L.A. - J. Pharmacol., 1965, 148, 176.

194 - SAWYER, C.H. et KAWARI, M. - Endocrinology, 1959, 65, 622.

195 - SCHACHTER, M. - Brit. Méd. J., 1952, 1, 324,

196 - SCHAUMANN, O. - Arch. Exp. Path. Pharmacol, 216, 48, 1952.

197 - SEGUIN, M. - Thèse doctorat Méd. Paris, 1967

198 - SERTURNER, F.W.A. - J. Pharm. Amer. Apoth. Chem., 1806, 14,47

199 - SHEPHARD, N.W. - The chemistry and pharmacology of droperidol, phenoperidine and Fentanyl. In : The application of Neuroleptanalgésia.in Anaesthetic and other Pratice."1965 Pergamon Press Ltd.

200 - SHEMANO, I. et WENDEL H. - J. Pharmacolo, 1965, 149, 379.

201 - SIGG, E.B., CAPRIO, G. et SCHNEIDER, J.A. - Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y., 1958, 97, 97.

202 - SIKER, E.S., BRUNN, H.M., CRAWFORD, J.S. et FOLDES,F.F. - Anesthésiology, 1960, 25, 115.

203 - SLAUGHTER et coll - J. Pharmacol., 1942, 76, 301.

204 - SOKOLOFF, L. - Pharmacol, Rev., 1959, 11, 1.

205 - SOLLMAN, T. - In : A Manual of pharmacology and its applications to thérapeutics and toxicology, édit. Saunders Co Philadelphie 1957

206 - SOVERNAL RODRIGUES,M. - Cah. Anesth. 1963, 11, 205.

207 - STEWART, H.C. - Brit. J. Anesth., 1963, 35,174.

208 - STRACK, L.E. et coll. - Fentanyl and droperidol for surgical anesthesia of rabbits. Journ. Amer. Vet. Med. Assoc., 1968 153, 822,825.

209 - STURMER, E. - chimie et Pharmacologie des plasmakinnes, plus spécialement de la bradykinine -Settimana Méd., 1963, 513 suppl. n° 1 , 11-29.

210 - SUGIOKA, K., BONIFACE, K.J. et DAVIS, D.A. - Anesthésiology, 1957 18, 623,

211 - SWERDLOW, M. - Général analgésics used in pani relief ; Pharmacology. Brit. J. Anaesth., 1967, 39, 699

212 - SZERB, j. et JACOB, J. - Expérientia, 1951, 7, 466.

213 - TAKEO et Coll. - J. Pharmacol., 1966, 153, 134.

214 - TELFORD, J. et KEATS, A.S. - Anesthésiology, 1961,22, 465.

215 - THOMPSON, W.L. et WALTON R.P. - J. Pharmacol., 1964, 143, 131.

216 - TOMAN, J.E.P. - Ann. Rev. Pharmacol, 3, 162, 1963.

217 - TORNETTA, F.J. - Innovar for general surgery : a four year clinical appraisal. Unpublished Clinical Data

218 - TORNETTA, F.J. et BOGER, W.F. - Anesth. Analg. (Cleveland) 1964 43, 544

219 - Unpublished Pharmacological Data, Janssen Research Laboratories Beerse, Belgium

220 - VAN WIJNGAARDEN, I., et SOUDIJ W., - Métabolisme et excrétion du Fentanyl (R4263) chez le rat Wistar Life sciences, 1968, 7, 1244.

221 - VASSALE M. - Amer. J. Physiol., 1961, 200, 530.

222 - VAUGHAM, WILLIAMS, E.M. et STREETEN, D.H.P. - Brit. J. Pharmacol., 1951, 6, 263.

223 - VIARS, P. et GAVEAU, T. - Etude chimique comparée de deux analgésiques centraux de type morphinique employés en anesthésie - Ann. Anesth. Franç., 1965, 6, 645.

224 - VIARS, P. et GIUDICELLI, J.F. - Justification Pharmacologique de l'emploi des Analgésiques centraux en Anesthésiologie - Nantes - 1968, p 175, 225 et 245

225 - VIGNON, H. - A propos des effets cholinergiques de la Dextromoramide, Ann. Anesth. Franç., 1963, 4, 45.

226 - VOGT M. - J. Physiol., 1954, 123, 451.

227 - VORHERR, H. et HUTER, J. - Klin. WSCHR, 1965, 43, 1053.

228 - VOURC'H, G. - Act. Inst. Anesth., 1957, 6.

229 - VOURC'H, G. - M.E. J. Anaesth., 1966, 1, 51.

230 - VOURC'H, G. et ARFEL, G. - Actual. pharmacol., 1964, 17, 213.

231 - VOURC'H, G. et coll. - General rules of prescription for central analgesics in surgery, Anesth. Analg. Paris, Mars-Avril 1969, 26, 179-230.

232 - WALKER, J.E., HOFF, H.E., HUGGNINS, R.A. et DEAVERS, S. - Arch. Int. Pharmacodyn., 1967, 170, 216.

233 - WANG, S.C., et GLAVIANO, V.V. - J. Pharmacol., 1954, 111, 329.

234 - WAY, E.L. et ADLER T.K., - in : the biological disposition of morphine and its surrogates. Bull W.H.O., Genève 1962.

235 - WEDDEL, G. - The relationship between pain sensibility and peripherical nerves fibers. Pain. Henry Ford Symposium 1964, Little Brown and Cie, Boston, 1966. 1-9.

236 - WEEKS, J.R., et COLLINS, R.J. - Psychopharmacologia, 1964, 6, 267.

237 - WEISS, B. - Arch. Int. Pharmacodyn, 1956, 105, 381.

238 - WEITZNER, S.W., Mc COY, G.T. et BINDER, L.S. - Anesthesiology, 1963, 24, 291.

239 - WENDEL, H. et LAMBERTSEN, C.J. - Féd. Proc., 1956, 15, 497.

240 - WICKLER, A. - PHarmacol. Rev. 1950, 2, 435.

241 - WIKLER, A. et CARTER, R.L. - Féd. Proc., 1952, 11, 402.

242 - WINCKLER, C. - Etude clinique et paraclinique de deux nouveaux produits : le Fentanyl et le Dehydrobenzperidol - Anesth. Analg. Réan, 1965, 22, 187.

243 - WINCKLER, C. et CONSEILLER, C. - Les techniques analgésiques nouvelles, la Rev. Prat., 1967, 17, 3761 - 3762.

244 - WINCOR, A. et HACKEL A. - G.P., 1960, 22, 90.

245 - WINTER, C.A., et FLATAKER, L. - J. Pharmacol., 1951, 103, 92.

246 - WOLFF, H.G. et GOODELL, H. - Pub. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 1943, 23, 434.

247 - WOLFF, H.G., HARDY, J.D. et GOODELL, H. - J. Clin. Invest, 1940, 19, 659.

248 - WRAMNER, T. - Act. Physiol., Scand, 1945, 9, 336.

249 - YELNOSKY, J. et GARDOCKI, J.F. - Studies on the pharmacological actions of phentanyl and dehydrobenzperidol alone and in combination - Fed. Proc., 1963, 22, 188.

250 - YELNOSKY, J. et GARDOCKI, J.F. - Toxicol. Appl. Pharmacol. 1964, 6, 63.

251 - YIM G.K.W., PITCHELL, C., KNISTLING, H.H., GROSS, E.G. - Fed. Proc. 1955, 14, 396.

252 - ZAUDER, H.L. - J. Pharmacol., 1951, 101, 40.

253 - ZAUDER, H.L. DEL GUERCIO, L.R., FEINS, N., BARTON, N. et WOLLMANN, S. - Hemodynamics during neurolept analgesia. Anesthesiology, 1965, 26, 266.

254 - ZATTONI, J. et GUINTA, F. - Minerva Anesthésiol., 1965, 31, 546.

TABLE DES MATIERES

-:-:-:-

I - Introduction..... page 5

Rappel historique..... page 10

II - Physiopathologie de la douleur..... page 14

III - Etude pharmacologique..... page 31

IV - Analyse critique des propriétés du Fentanyl.. page 89

V - Notre expérience..... page 115

VI - Conclusions..... page 138

Bibliographie..... page 143

-:-:-:-